

Síndrome de hipertermia maligna: una patología infrecuente

Cristina García-Muro^{1*}, Isabel Sáenz-Moreno¹, Bibiana Riaño-Méndez¹, Jesús M. Gutiérrez-Delgado², Juan Valencia-Ramos³ y Eduardo Esteban-Zubero⁴

¹Servicio de Pediatría, Hospital San Pedro, Logroño; ²Servicio de Anestesiología, Hospital San Pedro, Logroño; ³Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario de Burgos, Burgos; ⁴Servicio de Urgencias, Hospital San Pedro, Logroño. España

Resumen

Introducción: El síndrome de hipertermia maligna es un trastorno farmacogenético del músculo esquelético de carácter hereditario, que se caracteriza por un estado hipermetabólico relacionado con la exposición a anestésicos inhalatorios o relajantes musculares despolarizantes. Se trata de una afección infrecuente en individuos genéticamente predispuestos, con una incidencia muy baja en pediatría (1 de cada 10,000-15,000 procedimientos anestésicos). **Caso clínico:** Se presenta un caso de hipertermia maligna relacionado con la exposición a sevoflurano durante una cirugía de adenoidectomía en un paciente de sexo femenino de 6 años de edad. La paciente presentó taquicardia, hipercapnia e hipertermia, que precisaron la administración de dos dosis sucesivas de dantroleno sódico. La evolución posterior fue buena. **Conclusiones:** El síndrome de hipertermia maligna es un cuadro poco frecuente en la edad pediátrica. Se debe sospechar de forma precoz, ya que es fundamental su detección temprana para iniciar el tratamiento.

Palabras clave: Hipertermia maligna. Sevoflurano. Dantroleno.

Malignant hyperthermia syndrome: A rare entity

Abstract

Background: Malignant hyperthermia syndrome is a hereditary pharmacogenetic disorder of skeletal muscle characterized by hypermetabolic state related to the exposure of volatile anesthetic gases or depolarizing muscle relaxants. It is an infrequent entity that occurs in genetically predisposed individuals, with a very low incidence in pediatrics (1 in 10,000-15,000 anesthetic procedures). **Case report:** We report a case of malignant hyperthermia related to exposure to sevoflurane during adenoidectomy surgery in a 6-year-old female. The patient presented with tachycardia, hypercapnia, and hyperthermia, requiring two successive doses of dantrolene sodium administration, with an adequate response to the treatment. **Conclusions:** Malignant hyperthermia syndrome is a rare condition in pediatric patients that should be detected in early stages since it is essential to initiate the treatment as soon as possible.

Key words: Malignant hyperthermia. Sevoflurane. Dantrolene.

Correspondencia:

*Cristina García-Muro

E-mail: cristina.garciamuro@gmail.com

1665-1146/© 2020 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-02-2020

Fecha de aceptación: 15-04-2020

DOI: 10.24875/BMHIM.20000047

Disponible en internet: 13-11-2020

Bol Med Hosp Infant Mex. 2020;77(6):337-340

www.bmhim.com

Introducción

El síndrome de hipertermia maligna (SHM) es un trastorno farmacogenético infrecuente de la musculatura esquelética¹ desencadenado por relajantes musculares despolarizantes y anestésicos inhalatorios, en el que se produce un estado hipermetabólico agudo e incontrolado del músculo esquelético². Este síndrome se observa en individuos con susceptibilidad genética y las manifestaciones clínicas más frecuentes son taquicardia, hipercapnia, rigidez muscular e hipertermia³. La mortalidad del SHM ha disminuido drásticamente en los últimos 40 años debido al mayor conocimiento de su fisiopatología y al tratamiento con dantroleno sódico⁴.

En este trabajo se describe un caso de SHM y se hace una breve revisión de esta patología, con el objetivo de remarcar la importancia de su reconocimiento y tratamiento precoces.

Caso clínico

Se describe el caso de un paciente de sexo femenino de 6 años de edad, que ingresó en el hospital de forma programada para una intervención quirúrgica (adenoidectomía). No se reportaron antecedentes personales ni familiares de interés. Durante la inducción anestésica se administró sevoflurano junto con rocuronio para la relajación muscular. En el transcurso del acto quirúrgico, la paciente presentó taquicardia sinusal e hipercapnia progresiva detectada mediante capnografía, sin respuesta a las modificaciones de la asistencia ventilatoria. Se detectó una elevación de la temperatura corporal hasta llegar a 39.3 °C. Dicha sintomatología se interpretó como SHM, por lo que se suspendió la administración de sevoflurano y se inició tratamiento con dantroleno a dosis de 1 mg/kg. La paciente requirió una nueva administración de dantroleno para mejoría progresiva de la clínica. Se realizó la extubación y la paciente fue trasladada a la unidad de cuidados intermedios con oxígeno en mascarilla-reservorio; a su llegada se le realizaron determinaciones de pH, lactato y presión parcial de dióxido de carbono, que se encontraron dentro de los valores normales. La creatinina fosfocinasa (CPK) se encontraba elevada a 1705 UI/l (rango: 24-170 UI/l) y la creatinina con un valor de 0.68 mg/dl.

La paciente permaneció hemodinámicamente estable, normotérmica y con orina colúrica. A la exploración física refirió dolor muscular generalizado, sin presentar otras alteraciones, y mantuvo las constantes estables.

Después de 6 horas se realizaron nuevamente pruebas de laboratorio y se detectó un nuevo aumento de la CPK (45,722 UI/l) y de la mioglobina (10.658 ng/ml; rango: 0-70 UI/l), así como valores de hipertransaminasemia (glutamato-oxalacetato transaminasa) de 613 UI/l y de glutamato-piruvato transaminasa de 102 UI/l, normalización de los valores de creatinina y sin alteraciones iónicas. Ante la presencia de rabdomiólisis grave, se decidió su traslado a la unidad de cuidados intensivos pediátrica (UCIP).

En la UCIP se inició con hiperhidratación y alcalinización de la orina. Se alcanzaron valores máximos CPK de 74,541 UI/l y de lactato deshidrogenasa de 1369 UI/l. La evolución de las pruebas de laboratorio se muestra en la [Tabla 1](#). Se mantuvo el tratamiento con dantroleno sódico a dosis de 1 mg/kg cada 6 horas, con buena tolerancia, y se realizó una pauta descendente hasta la suspensión a los 3 días de ingreso en la UCIP, sin que se evidenciara recidiva del síndrome de hipertermia maligna.

La paciente presentó una evolución favorable durante los siguientes días, sin datos de afectación de la función renal, buena diuresis y descenso progresivo de las enzimas de lisis muscular. Se realizó seguimiento ambulatorio, con normalización progresiva de la concentración de CPK. Posteriormente, el padre refirió encontrarse en estudio por elevación idiopática de la CPK en análisis clínicos sucesivos. Se llevó a cabo un estudio genético de la paciente, en el que se detectó la variante c.14809A>G en heterocigosis en el gen *RYR1*.

Discusión

La hipertermia maligna es una alteración farmacogenética que se manifiesta como una respuesta hipermetabólica tras la exposición a anestésicos inhalatorios (como halotano, isoflurano o sevoflurano) o relajantes musculares despolarizantes, como la succinilcolina⁵. Esta reacción se presenta en individuos con una predisposición genética determinada. Dado que los pacientes susceptibles no presentan alteraciones fenotípicas antes de la anestesia, es imposible diagnosticarlos antes de la exposición desencadenante o la realización de pruebas específicas⁴.

La incidencia del SHM es variable según las series: algunas la cifran entre 1:5000 y 1:50,000 procedimientos anestésicos⁴. La mortalidad ha disminuido del 80% hasta menos del 5% en los últimos 40 años debido al conocimiento de su fisiopatología y al reconocimiento de sus manifestaciones clínicas¹. La incidencia en

Tabla 1. Evolución de los resultados de las pruebas de laboratorio

	2 h	6 h	24 h	3 días	4 días	7 días	14 días
CPK (UI/l)	1,705	45,722	74,541	4,272	1,652	381	213
LDH (UI/l)	—	1,300	1,369	—	—	—	—
GOT (UI/l)	42	613	987	152	72	29	28
GPT (UI/l)	21	102	259	186	150	36	21
Creatinina (mg/dl)	0.68	0.49	—	0.35	0.38	0.37	0.46
Potasio (mmol/l)	5.42	3.91	2.8	3.9	4.1	4.1	4.4

CPK: creatinina fosfocinasa; LDH: lactato deshidrogenasa; GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa; GPT: glutamato-piruvato transaminasa.

pediatría se encuentra entre 1:10,000 y 1:15,000 procedimientos quirúrgicos^{2,6}. A pesar de tratarse de una patología poco frecuente, varios estudios describen el predominio en el sexo masculino entre los individuos afectados⁷⁻⁹, a diferencia del caso descrito.

La causa del SHM es una alteración genética. La mayoría de los casos descritos se deben a mutaciones en dos genes: *RYR1* (receptor de la rianodina tipo 1) y *CACN1S* (subunidad alfa-1S del canal de calcio tipo L dependiente de voltaje). La mutación en el gen *RYR1* es la más frecuente y se estima en el 70% de los casos³. Se han identificado más de 90 mutaciones en dicho gen, localizado en el brazo largo del cromosoma 19 (29q13.1), de las que al menos 25 son causantes de SHM. En los humanos, este síndrome muestra un patrón de herencia autosómica dominante; en otras especies animales se ha observado otro tipo de herencia¹. En esta paciente se detectó la variante c.14809A>G en el gen *RYR1* en heterocigosis. Se trata de una variante no reportada previamente, pero con alta probabilidad de ser patológica, ya que se encuentra en una región del gen con poca variabilidad y en la que la mayoría de las variantes se consideran patológicas.

El receptor de la rianodina se encuentra en la membrana del retículo sarcoplásmico de las células del músculo esquelético y es importante para el acoplamiento de excitación-contracción y el mantenimiento de la homeostasis del calcio. El receptor mutado libera el exceso de calcio una vez activado por agentes específicos, principalmente succinilcolina o anestésicos inhalados³, lo que da lugar a una contracción muscular mantenida y a un estado de hipermetabolismo, sobre todo anaerobio, con producción de lactato, aumento de la temperatura y del CO₂, y consumo de oxígeno. Esta contracción muscular brusca y mantenida produce rabdomiólisis, con aparición de hiperpotasemia, hipercalcemia, mioglobinuria, elevación de la CPK e hipernatremia².

El SHM puede aparecer de forma rápida en la inducción anestésica (en relación con el uso de succinilcolina como relajante muscular) o de forma más tardía durante el procedimiento anestésico⁶ (asociado con el uso de anestésicos inhalados), como en el caso descrito, en el que se atribuyó al sevoflurano. Una de las manifestaciones clínicas más precoces del SHM, que debe alertar sobre su posible presencia, es la elevación inexplicada del CO₂ espirado⁴. Este hallazgo fue clave para la detección del SHM en este caso, ya que, a pesar de la optimización de la ventilación mecánica, persistía una grave hipercapnia en la paciente. También la taquicardia y la rigidez muscular suelen ocurrir de forma precoz; sin embargo, la hipertermia, que puede no aparecer en todos los casos, suele ser más tardía^{2,3}.

Otros síntomas pueden ser cianosis, acidosis metabólica y respiratoria, lactacidemia, hipertermia y aumento de la CPK. Los valores máximos de CPK se alcanzan horas después del inicio de la crisis, como en la paciente, que llegó hasta 74,541 UI/l a las 24 horas del inicio de la crisis, con una posterior disminución progresiva.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y el reconocimiento precoz, que son fundamentales para iniciar el tratamiento a la mayor brevedad posible. El tratamiento para la hipertermia maligna es el dantroleno sódico, un agente antagonista específico de los cambios fisiopatológicos que tienen lugar durante la crisis de hipertermia. Su introducción, en 1979, ha llevado a una gran disminución de la mortalidad del SHM⁴. Este fármaco debería encontrarse disponible siempre que se vaya a administrar anestesia general, debido al riesgo que esta conlleva de desarrollar un SHM¹⁰, y debe administrarse ante toda sospecha clínica de este cuadro². Pueden requerirse dosis repetidas para revertir la situación clínica, como en el caso de esta paciente, que precisó la administración de dos dosis. Posteriormente se debe mantener la administración de dantroleno a

dosis de 1 mg/kg cada 6 horas para prevenir la repetición de la crisis de hipertermia, que sin tratamiento tiene lugar hasta en el 30% de los casos^{4,6}.

La susceptibilidad genética descrita en el SHM justifica la utilización del estudio genético para buscar la presencia de las mutaciones acusantes y su posterior utilización en el consejo genético².

Se concluye que el SHM es poco frecuente en pediatría y en general se presenta durante procedimientos de anestesia, ya que se produce por la exposición a anestésicos inhalados o a relajantes musculares despolarizantes. Las manifestaciones más tempranas son taquicardia e hipercapnia inexplicadas, por lo que es fundamental la detección temprana para administrar precozmente el tratamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Ninguno.

Bibliografía

1. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:1-14.
2. Bejarano Ramírez N, Oliva Gragera M, Hernández Rastrollo R. Malignant hyperthermia syndrome after a routine intubation in an infant. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70:97-8.
3. Ferhi F, Dardour L, Tej A, Kebaili R, M'aaref S, Ben Jazia K. Malignant hyperthermia in a 4-year-old girl during anesthesia induction with sevoflurane and succinylcholine for congenital ptosis surgery. *Saudi J Ophthalmol*. 2019;33:183-7.
4. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:1-19.
5. Litman RS, Rosenberg H. Malignant hyperthermia, update on susceptibility testing. *JAMA*. 2005;293:2918-24.
6. Taffarel P, Koffman F, Zufferman A, Degiuseppe S, Mansilla A, Darduin M, et al. Malignant hyperthermia syndrome: case report. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113:e113-6.
7. Salazar JH, Yang J, Shen L, Abdullah F, Kim TW. Pediatric malignant hyperthermia: risk factors, morbidity, and mortality identified from the Nationwide Inpatient Sample and Kids' Inpatient Database. *Paediatr Anaesth*. 2014;24:1212-6.
8. Li G, Brady JE, Rosenberg H, Sun LS. Excess comorbidities associated with malignant hyperthermia diagnosis in pediatric hospital discharge records. *Paediatr Anaesth*. 2011;21:958-63.
9. Brady JE, Sun LS, Rosenberg H, Li G. Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State, 2001-2005. *Anesth Analg*. 2009;109:112-6.
10. Larach MG, Klumpner TT, Brandom BW, Vaughn MT, Belani KG, Herlich A, et al. Succinylcholine use and dantrolene availability for malignant hyperthermia treatment: database analyses and systematic review. *Anesthesiology*. 2019;130:41-54.