

Hipertemia Maligna: Revisión a Propósito de un Caso

Dres. Juan Cortés Araya¹⁻²
Hsiao Hsin Sung Hsieh²⁻³
Andrea Ginzález Rocabado³
Patricia Eterovic Feliú⁴

Malignant Hyperthermia: A Review on Purpose of a Case

1. Cirujano Máxilofacial, Profesor Asociado
Dpto. Cirugía y Traumatología Bucal y Máxilofacial,
Facultad Odontología, U. de Chile.
2. Unidad Fisurados Hospital Dr. Félix Bulnes C.
3. Cirujano Dentista, Ayudante Ad- Honorem Dpto.
Cirugía y Traumatología Bucal y Máxilofacial,
Facultad Odontología, U. de Chile.
4. Médico Anestesiólogo. Jefe de la Unidad de Cirugía
Ambulatoria, Hospital Clínico San Borja Arriarán.
Dirigirse a Dra. Sung: sungshieh@hotmail.com
Dirección: Av. Santa María 571,
Recoleta, Santiago, Chile

Resumen

La Hipertemia Maligna (HM) es un trastorno farmacogenético del músculo estriado que se manifiesta en individuos predispuestos al exponerse a agentes gatillantes, tales como hidrocarburos halogenados tipo halotano y relajantes musculares depolarizantes del tipo succinilcolina.

Su incidencia oscila entre 1:10.000 a 1:15.000 actos anestésicos en niños y 1:50.000 en adultos. Desde los años '70, con la utilización del dantroleno, la tasa de mortalidad disminuyó del 75% al 5%.

En este trabajo se presentará el caso clínico de un paciente portador de fisura labiomaxilopalatina e hipertemia maligna. A propósito de este, se hace una revisión bibliográfica y se expone el protocolo de manejo utilizado por uno de los autores para el tratamiento de esta condición en la Unidad de Cirugía Ambulatoria del Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Summary

Malignant hyperthermia is a pharmacogenetic disorder of skeletal muscle, triggered in susceptible individuals on exposure to volatile anesthetics such as halothane and/or depolarising muscle relaxants such as succinylcholine. Its incidence is higher in children than in adults: 1: 10.000 – 1: 15.000 in children versus 1: 50.000 in adults. Since Dantrolene the mortality decreases from 75% to 5%.

We report a clinical case of a patient with cleft lip/palate and malignant hyperthermia, because of this case we present Ambulatory Surgery Division of San Borja Arriarán Hospital's protocol for treatment of malignant hyperthermia.

Key Words: Malignant Hyperthermia, Pediatric Surgery, General Anesthetics.

Introducción

La hipertemia maligna (HM) es un trastorno farmacogenético del músculo estriado, potencialmente letal. Se manifiesta en individuos genéticamente predispuestos al exponerse a agentes gatillantes, tales como anestésicos inhalatorios del tipo hidrocarburos halogenados y relajantes

musculares depolarizantes del tipo succinilcolina. Estos agentes provocan un estado hipermetabólico caracterizado por una liberación excesivamente anormal de calcio activada desde los retículos sarcoplásmicos¹. También se ha sugerido como factor gatillante el ejer-

cicio físico y el estrés emocional²⁻⁸.

En 1960 se describe el primer caso de HM que trata de un joven fallecido durante una cirugía debido a este síndrome, teniendo antecedentes familiares de muerte por anestesia general con éter^{9,10}.

1. Epidemiología

Es difícil determinar la tasa de incidencia de este síndrome debido a su condición subclínica, evidenciada sólo cuando el paciente es sometido a anestesia general. Se calcula que la incidencia oscila entre 1: 10.000 a 1: 15.000 en actos anestésicos en niños y 1: 50.000 en adultos. En los casos

fulminantes la incidencia descien- de a 1:250.000¹⁰⁻¹². (Cuadro N°1).

Se ha encontrado también que la frecuencia más alta se relaciona con ciertos trastornos musculoesqueléticos¹³⁻¹⁵. (Cuadro N° 2).

Adulto	1: 50.000 actos anestésicos.
Niño	1: 10.000 a 1: 15.000 actos anestésicos.
Casos Fulminantes	1: 250.000 actos anestésicos.

Cuadro N° 2. Trastornos Asociados

<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de King - Denborough. • Miotonía congénita. • Enfermedad del núcleo central. • Distrofia muscular de Duchenne. • Distrofia muscular congénita de Fukuyama. 	<ul style="list-style-type: none"> • Miopatía mitocondrial. • Calambres y fatigabilidad muscular. • Estrabismo. • Escoliosis. • Atrofia muscular localizada. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pie cavo. • Hernia inguinal y umbilical. • Criptorquidia. • Osteogénesis imperfecta. • Anomalías máxilofaciales.
---	---	--

2. Etiología

La HM consiste en una serie de trastornos hereditarios que se caracteriza por el aumento de la temperatura en respuesta a determinados agentes anestésicos inhalatorios o relajantes musculares.

Actualmente se postula una herencia de tipo autosómico dominante con penetrancia reducida y heterogeneidad genética^{7,11,16-18}.

2. 1. Genética

Estudios genético-moleculares demuestran que en la HM existe un alto número de loci de heterogeneidad, por lo tanto, no es factible diagnosticar la SUSCEPTIBILIDAD A LA HIPERTERMIA MALIGNA (SHM) o excluir el riesgo basándose sólo en la prueba genética.

Se piensa que una anomalía en el canal de liberación de calcio, el receptor de rianodina (proteína RYR), sería el enlace para iniciar el episodio

de HM. Esta proteína tiene una subunidad de 560 Daltons y forma una estructura tetramérica elaborada que actúa tanto como un canal de liberación de calcio como también una estructura de puente de separación entre el retículo sarcoplásmico y los túbulos T de los músculos estriados^{11,19}. Ha sido la proteína más analizada en los estudios genéticos, pues se ha observado que en su forma mutacional está ligada a la SHM. Se ha identificado marcadores genéticos de SHM que apuntan al locus del cromosoma 19q12.1-13.2 como sitio de codificación para el receptor de rianodina tipo 1 (RYR1). Hasta la fecha se ha encontrado 23 mutaciones de RYR1, localizadas en las regiones amino y central terminal de este gen^{18,19}.

Además de RYR1 se está investigando otros genes cuyos loci se localizan en los cromosomas 17q11.2-q24^{16,20}, 7q11.23-q21¹⁷, 3q13.1²¹, 1q32²².

2. 2. Factores Gatillantes

Los agentes gatillantes de mayor inducción para la HM son el halotano y los relajantes musculares depolarizantes tipo succinilcolina. Los fabricantes farmacéuticos sugieren no emplear de manera rutinaria la succinilcolina para cirugías electivas en niños^{8,23,24}. (Cuadro N° 3)

Existen fármacos utilizados en anestesia general que no producen HM²⁵. (Cuadro N° 4)

También se ha publicado factores farmacológicos y no farmacológicos que potencian los efectos de los agentes desencadenantes, gatillando el cuadro de HM. (Ver Cuadro N° 5)

Cuadro N° 3. Agentes Desencadenantes

• Relajante muscular depolarizante tipo succinilcolina.	• Halotano.
• Isoflurano.	• Enflurano.
• Desflurano.	• Sevoflurano.

Cuadro N° 4. Agentes No Desencadenantes

• Protóxido de nitrógeno.	• Propofol.
• Barbitúricos.	• Ketamina.
• Benzodiazepinas.	• Etomidato.
• Relajantes musculares no depolarizantes.	• Anestésicos locales.

Cuadro N° 5. Factores Potenciadores

Agentes No Farmacológicos	Agentes Farmacológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Esfuerzo muscular previo a la anestesia. • Ansiedad excesiva. • Stress. • Hiperpirexia preoperatoria por infección. • Temperatura ambiental elevada. • Hiperactividad adrenérgica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Haloperidol. • Atropina. • Derivados de teofilinas. • Fármacos alfo-agonistas.

3. Fisiopatología

La HM puede considerarse como una miopatía metabólica debida a un trastorno en la regulación de calcio libre intracelular. Tras la exposición a los fármacos

desencadenantes se produce una liberación masiva de iones calcio desde la cisterna terminal del retículo sarcoplásmico, que origina un súbito incremento del calcio

mioplasmático (hasta 8 veces sus niveles normales en reposo) y el bloqueo de la recaptación del calcio. El calcio intracelular mioplasmático ionizado se combina con la

troponina y produce la contracción muscular, que continuará mientras se mantengan altas las concentraciones de los iones de calcio en el fluido del sarcoplasma.

A través de esta cadena de sucesos se produce una alteración en la membrana muscular que genera un alza de los niveles sanguíneos de creatina fosfoquinasa (CPK), potasio, sodio y mioglobina, simultáneamente se produ-

ce un aumento en el consumo de oxígeno ante un aporte insuficiente de energía. Esto origina un incremento en la producción de ácido láctico por la vía anaeróbica, acidosis metabólica y respiratoria, aumento de la permeabilidad celular, rigidez muscular y estimulación del sistema nervioso simpático. El consumo de oxígeno llega a triplicarse en el momento de máximo metabolismo. Todo esto nos va a ex-

plicar la hipertermia, que es consecuencia de la estimulación del metabolismo anaeróbico, de la glucólisis intensa que libera gran cantidad de energía, de la neutralización de los iones hidrógeno, de la hidrólisis de los ésteres fosfatos de alta energía y del transporte de iones. Si la producción de calor sobrepasa la capacidad termorreguladora se producen fallas en los diferentes órganos^{9,12,26,27}. (Cuadro N° 6).

Cuadro N° 6. Efectos de la Elevación del Calcio en la HM

Mecanismo	Efecto
Ca ⁺⁺ intracelular mioplasmático ionizado se combina con troponina.	Contracturas del músculo estriado.
Activación de glucogenólisis y fosforilasa cinasa para aumentar la producción de ATP.	Agotamiento del metabolismo aerobio y conversión a metabolismo anaerobio.
Estado hipermetabólico.	Aumento de: * Consumo de O ₂ . * Producción de Co ₂ . * Producción de calor.
Alteración de la permeabilidad de la membrana muscular y rabdomiólisis.	* Hipercalemia * Hipercalemia.. * Hipernatremia. * Elevación de CPK.
Si la producción de calor sobrepasa la capacidad termorreguladora.	Falla multiorgánica.

4. Cuadro Clínico

El cuadro de HM se manifiesta en los diferentes sistemas del organismo, localizándose los primeros signos indicadores a nivel del sistema cardiovascular y respiratorio^{1,28-30}.

4.1. Síntomas en el Sistema Cardiovascular

Taquicardia, frecuentemente ventricular. Esta es acompañada generalmente de hipertensión arterial y aumento del gasto cardíaco debido a la estimulación simpática. En etapa avanzada de la HM se produce una hipotensión y falla ventricular por disfunción miocárdica.

4.2. Síntomas en el Sistema Respiratorio

Hipercapnia, es el indicador más sensible de la potencial HM. Aparece en

forma rápida y aumenta hasta el doble o triple la cantidad de dióxido de carbono máximo esperado en circunstancias normales. Otro signo del aparato respiratorio que aparece en una etapa más tardía es la cianosis, debido a la desaturación por la extracción del oxígeno por parte de los músculos estriados. Por último, el edema pulmonar, extravasación al espacio intersticial desde el espacio intravascular pulmonar, debido a una falla cardíaca.

4.3. Temperatura Corporal

La hiperpirexia es de inicio variable, siendo a veces tardío. Se puede alcanzar temperaturas de hasta 40-43°C. Como signos de esta hiperpirexia apa-

rece la sudoración y exantema a nivel del cráneo, cuello y tórax.

Otra serie de signos tardíos son:

4.4. Síntomas Neuromusculares

Rigidez muscular y trismus (contracción sostenida del músculo masetero) son inconstantes, pues aparecen sólo en el 75% de los casos.

4.5. Insuficiencias Orgánicas

1.- A nivel renal se produce una Insuficiencia renal secundaria tanto a una hipoperfusión renal como a una lesión tubular que produce la hipermioglobinuria.

2.- Sistema hematopoyético, afectado por la alta temperatura. A partir de los

40°C se produce daño en las membranas celulares de los elementos sanguíneos, especialmente hematíes y plaquetas, provocando en una etapa

más avanzada una coagulación intravascular diseminada.

3.- *Sistema nervioso central*, puede

producirse en forma lenta un daño cerebral que ocasione crisis convulsivas o coma por isquemia o hipoxia cerebral.

5. Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial suele ser bastante difícil. Consideramos que lo óptimo es de-

teectar el trastorno lo antes posible para así instaurar el tratamiento³⁰. (Cuadro N°7)

Cuadro N° 7. Diagnóstico Diferencial

En el aumento de temperatura	<ul style="list-style-type: none"> • Tirotoxicosis. • Feocromocitoma. • Focos infecciosos. • Reacción pirógena. 	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión hipotalámica. • Síndrome neuroléptico maligno. • Drogas: cocaína.
En el aumento de CO2	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre. • Hipermetabolismo. • Hipoventilación. • Depresión respiratoria. • Disfunción del respirador de la máquina anestésica. • Obstrucción del circuito anestésico. 	<ul style="list-style-type: none"> • Broncoespasmo. • Obstrucción del árbol respiratorio. • Edema pulmonar. • Colecciones pleurales. • Laparoscopia.
Trismus	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de la articulación temporomandibular • Miotonía congénita. • Tétanos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome neuroléptico maligno. • Respuesta anormal a la succinilcolina.

6. Determinación de la Población de Riesgo

En la evaluación preoperatoria para detectar HM debemos considerar^{23,31}:

6.1. Antecedentes familiares.

* Presentar algún trastorno descrito en el Cuadro N°2.

6.2. Antecedentes personales.

* Antecedentes de haber tenido un cuadro de HM.

6.3. Examen físico

• Desarrollo muscular excesivo sin re-

lación con la actividad física.

- Masas musculares asimétricas.
- Articulaciones laxas

7. Pruebas de Diagnóstico

Debido a la naturaleza subclínica de la condición, el diagnóstico previo de HM es difícil, pero de vital importancia. A partir de la década de los '70 se empieza a desarrollar diferentes pruebas diagnósticas, utilizándose actualmente 2 tipos: Invasivas y no invasiva,

Sin embargo, ninguna de ellas es totalmente sensible³²⁻³⁵.(Cuadro N°8)

7.1. Prueba de la Contractura con Cafeína-Halotano (PCCH)

• Es la prueba más frecuentemente utilizada.

•Es una técnica invasiva que consiste en someter una muestra de músculo recién extraída a concentraciones crecientes de halotano y cafeína.

•Da positivo cuando el músculo se contrae con una fuerza mayor de 0,2 gr

con concentraciones de halotano inferiores al 0,2% y menos de 2mmol de cafeína^{32,33}.

•Si bien no es la prueba definitiva, es hasta ahora la prueba más fiable en la determinación de la susceptibilidad a HM.

•Debido a su invasividad presenta ciertas indicaciones detalladas en el cuadro N°9³⁴.

Cuadro N° 8. Pruebas de Diagnóstico

No Invasiva	<ol style="list-style-type: none"> 1.- Electromiografía. 2.- Medición de parámetros fisiológicos en el curso de ejercicios musculares de intensidad creciente. 3.- Espectroscopía del fósforo con resonancia nuclear magnética.
Invasiva	<ol style="list-style-type: none"> 1.- Espectroscopía de fibras musculares aisladas. 2.- Prueba de la contractura in vitro con rianodina. 3.- Prueba de la contractura con cafeína-halotano (PCCH).

Cuadro N° 9. Indicaciones para la PCCH

Población de riesgo con indicación definitiva:	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica de una posible HM. • Historia familiar de HM. • Rigidez muscular severa del masetero. • Parientes de primer grado de un sobreviviente a una crisis de HM con biopsia muscular positiva para el TCCH. • Parientes de primer grado de pacientes muertos en una crisis de HM. • Miembros de una familia sospechosa que presentan anomalías musculares clínicamente evidenciables.
Población con posible indicación:	<ul style="list-style-type: none"> • Rabdomiólisis inexplicable durante o después de la cirugía (podría presentarse como un paro cardíaco súbito debido a una hipercalemia). • Rigidez del músculo masetero moderada o leve con evidencia de rabdomiólisis. • Rabdomiólisis inducido por ejercicios.
Población no indicada:	<ul style="list-style-type: none"> • Paro cardíaco súbito o inexplicable durante la anestesia o en el periodo postoperatorio temprano no asociado con rabdomiólisis. • Niños menores de 5 años ó 20 kg. • Síndrome neuroléptico maligno.

8. Tratamiento

La tasa de mortalidad de la HM era del 70 - 90% en los años '70. Desde el descubrimiento del dantroleno por Davidoffen en 1976 ésta disminuyó al 5-10%⁵.

El dantroleno es un derivado hidantoínico muy liposoluble, con una vida media de 12 horas. Actúa disminuyendo la intensidad de la contracción muscular al interferir sobre la liberación de calcio por el retículo sarcoplásmico, reduciendo su velocidad y cantidad²⁶. El dantroleno sódico es el único relajante muscular que actúa a distancia de la unión mioneural³⁷. No está determinado exactamente el sitio de acción

del dantroleno^{38,39,42,43}, pero estudios con marcadores radiológicos han indicado la existencia de al menos dos sitios para su unión en la membrana retículo sarcoplásmica del músculo estriado. El dantroleno es metabolizado en el hígado lentamente y excretado por la orina. Sus efectos adversos son hepatotoxicidad, debilidad muscular generalizada, mareos, náuseas, vómitos, cardiotoxicidad y somnolencia^{26,40}. (Cuadro N°10)

El dantroleno presenta sinergia con los bloqueadores cálcicos (verapamilo y diltiazem), produciendo efectos como

hipercalemia, alteración en la conducción nerviosa, disfunción miocárdica y redensacadenamiento de la HM⁴¹.

En este trabajo se presenta un caso clínico de HM tratado en el Hospital Félix Bulnes Cerda y a propósito de este caso se expone el tratamiento de un episodio agudo de HM según el protocolo de la Unidad de Cirugía Ambulatoria (UCA) del Hospital Clínico San Borja Arriarán, basado en el protocolo de la Asociación de Hipertemia Maligna de los Estados Unidos¹. (Cuadro N°11)

Cuadro N° 10. Dantroleno

Farmacocinética	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de latencia: 6-20 minutos. • Duración: 5-6 horas. • Metabolismo: hepático. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vida media: niños 7-10 horas, adultos 12 horas. • Excreción renal.
Acciones	<ul style="list-style-type: none"> • Musculares <ul style="list-style-type: none"> + Inhibe el acoplamiento excitación-contracción. + Aumenta el voltaje umbral para la activación de la contracción. 	<ul style="list-style-type: none"> + Disminuye la producción de calcio. + Reduce la velocidad de liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico, al disminuir el canal de apertura a nivel de la rianodina.
	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovasculares <ul style="list-style-type: none"> + Antiarrítmico (aumento de períodos refractarios). + Disminución de la contractibilidad y del índice cardíaco. + Aumento de la resistencia vascular sistémica. 	
Efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Mareos • Vómitos. • Cefaleas. • Cardiotoxicidad con el uso prolongado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas. • Somnolencia. • Hepatotoxicidad con el uso prolongado. • Debilidad muscular generalizada.

Caso Clínico

Niño de 8 meses (7 kilos), portador de fisura labiomáxilopalatina izquierda, sin antecedentes personales o familiares de miopatía o hipertermia maligna. Fue sometido a anestesia general con halotano para el cierre funcional velar y labial primario. Dos horas y

media después de la inducción, se observó alzas de temperatura alcanzando 41.3 °C, taquicardia de 200 latidos por minuto y acidosis respiratoria. Se planteó el diagnóstico de HM, fue tratado con Dantroleno 20 mg. endovenoso y se recuperó satisfactoriamente.

A los 2 años de edad, el paciente fue intervenido nuevamente para el cierre maxilar, adoptándose las medidas protocolizadas. Una vez terminada la cirugía el paciente fue trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos evolucionando sin complicaciones.

Discusión

La extrema gravedad de un episodio de Hipertermia Maligna, incluyendo el riesgo vital y la baja incidencia con que ésta se presenta, hace necesario que nuestra estrategia para enfrentar adecuadamente esta condición se base en su prevención.

La anestesia general no es exclusiva de la cirugía máxilofacial. Su uso se extiende en diversos dominios de la odontología, incluyendo la atención de niños o pacientes discapacitados con alteraciones músculoesqueléticas. Además, tal como se observa en el cuadro N°2, muchos de los trastornos consignados como asociados a HM presentan sintomatología estomatológica y, por lo tanto, son susceptibles de ser tratados odontológicamente. No está de más enfatizar la importancia de la anamnesis que realizamos durante la elaboración de la historia clínica de nuestro pa-

ciente. Esta será la herramienta de mayor rendimiento en el diagnóstico de esta condición.

Por otro lado, la visita anestesiológica preoperatoria se constituye en una segunda barrera de protección en la prevención de esta condición. Obviamente al contar con anestesiólogos formados académicamente contribuirá a disminuir aún más los riesgos de esta situación.

Además de la prevención, el rol del cirujano u operador es importante durante el transcurso de un episodio de HM. Debe ser clave en el manejo de la situación clínica. El reconocimiento intraoperatorio precoz, las consiguientes maniobras de cese del procedimiento con los inconvenientes prácticos que esto conlleva, la colaboración con el anestesista y el consejo a la familia posterior a un episodio de HM son roles insustituibles que el cirujano debe asumir. Una actitud de

esta índole, adecuada y en el momento preciso, sólo se consigue a través de un estudio previo de la patología.

Desde un punto de vista epidemiológico, tal vez valdría la pena practicar la notificación de los casos y la elaboración de un registro de ellos, a objeto de conocer la tasa real de esta condición en nuestro medio y poder así dimensionar u optimizar los esfuerzos que se realizan en su manejo. Desde el punto de vista práctico sería interesante la identificación de los sujetos afectados, que los hiciera reconocibles en una situación de riesgo potencial, como puede ser una atención quirúrgica de urgencia, en la cual el paciente no está en condiciones de informar sobre su condición. Es así como el uso de pulsera, brazaletes o algún indicador al cuello permitiría alertar al médico de turno y prevenir tratamientos inadecuados.

Cuadro N° 11. Protocolo de tratamiento de un Episodio Agudo de HM

<p>1.- Equipo necesario.</p> <p>Se necesitan personas para:</p> <ol style="list-style-type: none"> Reanimación. Colocación de vías. Tratamiento de la vía aérea. Mantenimiento de los registros. Transporte de muestras al laboratorio. 	<p>10.- Mantenimiento de la diuresis (2 ml/kg/h) y valoración de la mioglobina en orina.</p> <ul style="list-style-type: none"> Colocar sonda Foley. Manitol 300 mg/kg e.v. Furosemida 0.5-1.0 mg/kg e.v. Hidratación agresiva con monitorización de la presión venosa central.
<p>2.- Interrupción de todos los agentes halogenados.</p> <ul style="list-style-type: none"> Lo ideal es disponer un cilindro de O2, una máquina y un circuito limpios, no expuestos previamente a agentes volátiles. 	<p>11.- Si las arritmias persisten tras un tratamiento adecuado con dantroleno, administrar procainamida.</p> <ul style="list-style-type: none"> La presencia de arritmias puede indicar la necesidad de nueva administración de dantroleno sódico. Dosis de choque de procainamida para evitar la hipotensión: <ol style="list-style-type: none"> 1.5 mg/kg e.v. en 1 minutos y repetir cada 5 minutos hasta controlar la arritmia o hasta una dosis total de 15 mg/kg, o 1.5 mg/kg en 30 minutos. Infusión o TIVA 0.02-0.08 mg/kg/minutos. No debe administrarse bloqueadores de los canales del calcio, sobre todo si se utiliza dantroleno.
<p>3.- Hiperventilación con O2 al 100% con un flujo elevado para mantener la normocapnia.</p>	<p>12.- Traslado a la unidad de cuidado intensivo UCI.</p> <ul style="list-style-type: none"> Debe mantenerse la monitorización hemodinámica durante 24-72 horas a partir del episodio inicial. Entre 4 y 36 horas después del episodio puede producirse un agravamiento. Datos analíticos: <ol style="list-style-type: none"> Gases en sangre arterial y electrolitos según determine la evolución clínica. CPK cada 4-6 horas durante 24 horas. Mioglobina en orina hasta que desaparezca. Administración continua de dantroleno 1-2.5 mg/kg e.v. cada 6 horas durante 24. La afectación multisistémica debe tratarse según dictamine la evolución clínica.
<p>4.- Informar al cirujano.</p> <ul style="list-style-type: none"> La intervención debe terminar lo antes posible. 	<p>13.- Consejo al paciente y a su familia.</p> <ul style="list-style-type: none"> Antes de dar el alta hay que dar instrucciones sobre la posibilidad de biopsia muscular en los miembros de la familia. Prevenir sobre futuras anestesiases generales.
<p>5.- Administrar Dantroleno sódico e.v.</p> <ul style="list-style-type: none"> Mezclar cada envase de 20 mg. con 50-60 ml. de agua estéril. El dantroleno es poco soluble, es posible que la solución deba ser calentada para garantizar una disolución adecuada. DOSIS INICIAL: 2,5 mg/kg. E.v. Debe ir aumentando de a 1 mg / kg cada 5 minutos hasta completar 10 mg / kg o hasta disminuir el CO2. Debe esperarse una respuesta típica en 6 minutos, con normalización de los gases en sangre arterial en 20 minutos. 	
<p>6.- Establecimiento de vías e.v. adicionales.</p> <ul style="list-style-type: none"> Debe considerarse la conveniencia de colocar un catéter venoso central. 	
<p>7.- Colocación de un catéter intrarterial.</p>	
<p>8.- Estudio INMEDIATO de gases en sangre arterial, electrolitos y CPK.</p>	
<p>9.- Inicio de enfriamiento en caso necesario.</p> <ul style="list-style-type: none"> Suero salino frío, 10-15 ml/kg e.v. cada 10 minutos por 3. Enfriamiento superficial con bolsas de hielo. Lavado de las cavidades orgánicas con suero salino frío (estómago, recto, cavidades peritoneales y torácica). Si estos métodos fracasan, circulación extracorpórea con enfriamiento. 	

Bibliografía

1. Bell CH, Kain Z. *Manual de anestesia pediátrica. Segunda edición.* 485-500. New Haven, Connecticut, Harcourt Brace 1999.
2. Tobin J. Malignant hyperthermia and apparent heat stroke. *JAMA*.2001;286(2):168-9.
3. Wappler F, Fiege M, Antz M, Schulte am Esch J. Hemodynamic and metabolic alterations in response to graded exercise in a patient susceptible to malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 2000; 92: 268-72.
4. Wingard DW. Malignant hyperthermia: A human stress Syndrome? *Lancet*.1974;12:1450-1.
5. Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet* 1998; 352:1131-6.
6. Gronert GA, Thompson RL, Onofrio BM. Human malignant hyperthermia: Awake episodes and corrections by dantrolene. *Anesth Analg*. 1980; 59: 377-81.
7. Nielsen C, Mazzone. Muscle pain after exercise. *Lancet* 1999; 353: 1062.
8. Wappler F, Fiege M, Stenfath M, Agarwal K, Scholtz J y cols. Evidence for susceptibility to malignant hyperthermia in patients with exercise-induced rhabdomyolysis. *Anesthesiology*. 2001; 94: 95-100.
9. Denborough M, Lovell R. Anesthetic deaths in a family (letter). *Lancet*. 1960; 2: 45.
10. Nelson TE, Fleweller E. The malignant hyperthermia Syndrome. *New Engl J Med*. 1983; 309: 416-18.
11. Sambuughin N, Sei Y, Gallagher K, Wyre H, Madsen D y cols. North American malignant hyperthermia population: Screening of the ryanodine receptor gene and identification of novel mutations. *Anesthesiology* 2001; 95: 594-9.
12. Golinski M. Malignant hyperthermia : A review. *Plastic Surg-Nurs*. 1995;15:30-3.
13. Schulman S. Malignant hyperthermia and pediatric anesthesia. *Semin Anesth*. 1993;12: 54-64.
14. Heiman-Pattersohn T, Natter H, Rosenberg H y cols. Malignant hyperthermia susceptibility in X-linked muscle dystrophies. *Pediatric Neurol* 1987; 2: 356.
15. Johnson C, Edelman K. Malignant hyperthermia: A review. *J perinatol* 1992;12(1): 61-71.
16. Levitt R. Prospects for the diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility using molecular gene approaches. *Anesthesiology* 1992; 76:1039-48.
17. Illes D, Lehmann-Horn F, Scherer S, Tsui L, Weghuis D y cols. Localisation of the gene encoding the $\alpha 2 / d$ - subunits of the L-type voltage dependent calcium channel to chromosome 7q and analysis of the segregation of flanking markers in malignant hyperthermia susceptible families. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 969-75.
18. Mc Carthy T, Healy J, Heffron J, Lehane M, Deufel T y cols. Localisation of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 17q 12-13.2. *Nature*. 1990; 343: 562-4.
19. Manning B, Quane K, Ordling H, Urwyler A, Tegazzin V y cols. Identification of novel mutations in the ryanodine-receptor gene (RYR1) in malignant hyperthermia: Genotype-Phenotype correlation. *Am J Hum Genet*. 1998; 62: 599-609.
20. Olckers A, Meyers D, Meyers S, Taylor E, Fletcher J y cols. Adult muscle sodium channel α - subunit is a gene candidate for malignant hyperthermia susceptibility. *Genomics* 1992;14: 829-31.
21. Sudbrack R, Procaccio V, Klausnitzer M, Curran J, Monsieurs K y cols. Mapping of a further malignant hyperthermia susceptibility locus to chromosome 3q 13.1. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 684-91.
22. Robinson R, Monnier N, Wolz W, Jung M, Reis A y cols. A genome wide search for susceptibility loci in three European malignant hyperthermia pedigrees. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 953-61.
23. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 2001; 86(2): 283-7.
24. Robinson R, Curran J, Ellis F, Halsall J, May W y cols. Multiple interacting gene products may influence susceptibility to malignant hyperthermia. *Ann Hum Genet* 2000; 64: 307-20.
25. Stenberg W. Tens-induced pain control in malignant hyperthermia-susceptible patient. *Anesth Prog* 1994; 41(4):100-1.
26. Campos JM. Hipertermia maligna. *Rev.Esp Anestesiol Reanim* 1989; 36: 223-39.
27. Littleford J, Patel L, Bose D, Cameron C, McKillop C. Masseter muscle spasm in children: Implications of continuing the triggering anesthetic. *Anesth Analg* 1991; 72:151-60.
28. Larach M, Rosenberg H, Larach D, Broenle A. Prediction of malignant hyperthermia susceptibility by clinical signs. *Anesthesiology* 1987; 66: 547-50.
29. Larach M, Localio R, Allen G, Denborough M, Ellis R, Gronert G y cols. A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. *Anesthesiology* 1994; 80: 771-9.
30. Struebing VL. Differential diagnosis of malignant hyperthermia: A case report. *J American Assoc Nurs Anesth* 1995; 63: 455-60.
31. Rosenberg H, Antognigni J, Muldoon S. Testing for malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 2002; 96: 232-7.
32. Ellis F, Harriman D, Keaney J y cols. Halothane-induced muscle contracture as a cause of hyperpyrexia. *Br J Anaesth* 1971; 43: 721-2.
33. Kalow W, Britt B, Terreau M, Haist C. Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. *Lancet* 1970; 2: 895-8.
34. Wappler F, Roewer N, Kochling A y cols. In vitro diagnosis of malignant hyperthermia eptibility with ryanodine induced contractures in human skeletal muscles. *Anesth Analg* 1996; 82:1230-6.
35. Bendahan D, Kozak-Ribbens G, Rodet C y cols. Phosphorous magnetic resonance spectroscopy characterization of muscular metabolic anomalies in patients with malignant hyperthermia. *Anesthesiology*. 1998; 88: 96-107.
36. Keblin D, Chortkoff B, Carter M y cols. Polihalogenated and perfluorinated compounds that disobey the Meyer-Overton hypothesis. *Anesth Analg* 1994;79:1043-8.
37. Ward A, Chaffman M, Sorking E. Dantrolene: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in malignant hyperthermia, the neuroleptic malignant syndrome and an update of its use in muscle apasticity. *Drugs* 1986; 32:130-68.
38. Van Winkle W. Calcium release from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum: Site of action of dantrolene sodium. *Science* 1976;193:1130-1.
39. Ohmishi S, Taylor S, Gronert G. Calcium-induced Ca^{+2} release from sarcoplasmic reticulum of pigs susceptible to malignant hyperthermia: The effects of halothane and dantrolene. *FEBS Lett*. 1983;161:103-7.
40. Harrison G. Dantrolene dynamics and kinetics. *Br J Anaesth* 1988; 60: 279-86.
41. Rubin A, Zablocki A. Hyperkalemia, verapamil and dantrolene. *Anesthesiology* 1987; 66: 246-9.
42. Fruen B, Mickelson J, Louis Ch. Dantrolene inhibition of sarcoplasmic reticulum Ca^{+2} release by direct and specific action at skeletal muscle ryanodine receptors. *J Biol Chem* 1997; 272: 26965-71.
43. Nelson T, Liu M, Zapata-Sudo G, Sudo T. Dantrolene sodium can increase or attenuate activity of skeletal muscle ryanodine receptor calcium release channel. *Anesthesiology* 1996; 84:1368-79.