

**UNIVERSIDAD MICHOACANA  
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**HIPERTERMIA MALIGNA**

**SERVICIO PROFESIONAL**

**PRESENTA:**

**REYNALDO HERRERA CERVANTEZ.**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**ASESOR:**

**M.V.Z. SIMITRIO RAMÍREZ CANO**

**MORELIA MICHOACÁN, ABRIL, 2007.**



**UNIVERSIDAD MICHOACANA  
DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**HIPERTERMIA MALIGNA**

**SERVICIO PROFESIONAL**

**PRESENTA:**

**REYNALDO HERRERA CERVANTEZ**

**PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**MORELIA MICHOACÁN, ABRIL DE 2007.**



Coordinación de Titulación FMVZ-UMSNH  
Documento No. 836/2007

Se dictamina APROBAR la impresión definitiva del documento

Morelia, Mich., a 09 de Marzo del 2007

**C. MVZ. ALBERTO ARRÉS RANGEL**

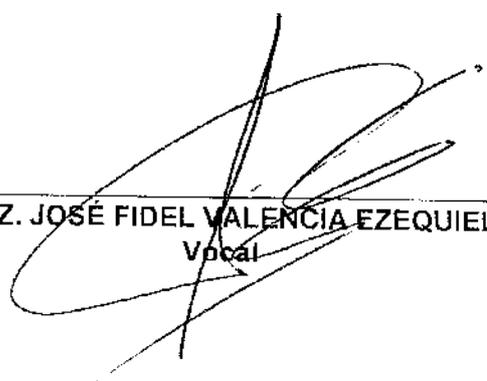
Director de la FMVZ-UMSNH

**PRESENTE**

Por este conducto hacemos de su conocimiento que la tesina titulada: "HIPERTERMIA MALIGNA", del P. MVZ. REYNALDO HERRERA CERVANTES, dirigida por el MC. SIMITRIO RAMÍREZ CANO, fue *revisada* y *aprobada* por esta mesa sinodal, conforme a las normas de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

**ATENTAMENTE**

  
MAE. J. SANTOS ANGEL URBINA  
Presidente

  
MVZ. JOSÉ FIDEL VALENCIA EZEQUIEL  
Vocal

  
MC. SIMITRIO RAMÍREZ CANO  
Vocal

## **AGRADECIMIENTOS.**

Son innumerables las personas a quienes debo agradecer todo su apoyo, ofrezco disculpas si involuntariamente omito algún nombre.

Doy gracias a Dios por darme la oportunidad de vivir. Por el libre albedrío para manejar mi vida, en donde mi destino me ha demostrado que siempre hay sorpresas gratas por las cuales vale la pena luchar.

Gracias a toda mi familia, quienes con el tiempo aprendieron a confiar en mí y a respetar mis decisiones. Es muy grato saber que cuento con su apoyo, cariño y comprensión.

Especialmente a mi esposa Rosa Elena y a mi hija Conztanza , las quiero mucho. Rosa Elena, Gracias, por tu paciencia, tu apoyo, compañía, comprensión, por ser mi mejor amiga, por estar conmigo. Te amo.

Conztanza, gracias por hacer mucho más felices mis días, por llenar mi vida, te amo mi niña.

A mi Mamá por apoyar mis decisiones y a mi Papá por respetarlas.

A Javiercito, a Javier, y a Isabel , a mi tía Ofelia y mi tío José , por confiar en mí, por su incondicional apoyo, al Dr. Clemente padilla que me apoyo desde muchísimo tiempo antes hasta hoy día, así como sacarme de mil apuros siempre que lo he necesitado.

Jackie, El profe, Marco Antonio (Zapata), Conchita, Ivonne, Gloria, Agustina, Alma, Piny y a todo el equipo de trabajo; Víctor Hugo (pachuca), Iván (patillas), doña Lola , Omar (guero), Güero (jicama), Mónica, gracias por todas las experiencias compartidas.

Raúl, Domys, Ramis y familia por su infinito apoyo, gracias! .

Al MVZ. Carlos García Alcaráz, MVZ. Janette, MVZ. Luisa, MVZ. Lucía, Mauro y Ramón por compartir su experiencia conmigo.

Al MVZ, Simitrio Ramírez Cano, por la dedicación que me brindo en la realización del presente trabajo.

¡Gracias!

## ÍNDICE.

Introducción.....	1
Objetivo.....	3
Historia.....	4
Definición.....	6
Sinonimia.....	6
Medicamentos capaces de inducir (disparadores) hipertermia maligna.	
Anestésicos.....	7
Halotano.....	7
Metoxifluorano.....	7
Enfluorano.....	7
Isofluorano.....	8
Defluorano.....	8
Sevorano.....	8
Relajantes musculares.....	8
Relajantes despolarizantes.....	9
Succinilcolina .....	9
Agentes seguros.....	10
Protoxido (oxido nitroso).....	10
Hipertermia maligna (HM).....	11
Incidencia.....	12
La Hipertermia maligna en cerdos.....	13
Origen.....	16
Fisiopatología.....	17
Cuadro clínico.....	19
Aumento del CO <sub>2</sub> expirado es, el signo precóz.....	21
Rígidez del Músculo Masetero (RMM).....	21
La RMM ocurre más frecuentemente en los pacientes jóvenes.....	22
Síndrome estrés porcino (PSS) : muerte durante el transporte.....	22
Caso Clínico: Hipertémia Maligna en perros.....	23
Caso Clínico: Hipertémia Maligna en humanos.....	24
Recrudescencia.....	26

Pronóstico.....	27
Diagnóstico.....	27
Diagnóstico en cerdos.....	28
Prueba de halotano.....	28
Niveles de creatina -Kinasa en la sangre.....	29
Tipificación de sangre.....	29
Carne pálida blanda y exudativa.....	29
Prueba de contracción por cafeína y halotano.....	30
Biopsia muscular.....	31
Conceptos Actuales.....	32
Investigaciones Actuales.....	32
Genética molecular de la HM.....	32
Centros de Biopsia Muscular.....	32
Sensibilidad y Especificidad de la Prueba de la Biopsia Muscular.....	33
Diagnóstico Diferencial.....	33
Otras cuestiones.....	34
Tratamiento.....	34
Historia del drantoleno.....	35
Farmacodinámica.....	36
Interacción con drogas.....	37
Control.....	39
Conclusión.....	41
Bibliografía.....	42

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. agentes gatillo para la hipertermia maligna.....	9
Tabla 2. Agentes considerados seguros para ser utilizados en pacientes susceptibles a la HM.....	11
Tabla 3. Elevación de la temperatura en distintas partes del cuerpo al presentarse la Hipertermia Maligna en cerdo.....	20

## INDICE DE CUADROS

Cuadro:1 Maquina de anestesia y tanque de oxigeno.....	10
Cuadro:2. Aumento del CO <sub>2</sub> expirado es el signo precoz.....	20
Cuadro:3. La RMM ocurre mas frecuentemente en los pacientes jóvenes.....	21
Cuadro:4. biopsia muscular.....	31

## INTRODUCCIÓN

En los mamíferos homeotermos la temperatura corporal ( $T_c$ ) óptima o normotermia se mantiene mediante un conjunto de respuestas autonómicas, somáticas, endocrinas y de comportamiento. El centro integrador de todas las aferencias relacionadas con la  $T_c$  y origen de las respuestas consecuentes, es una estructura ubicada en el hipotálamo denominada centro termorregulador. Este termostato biológico interpreta las modificaciones de temperatura ( $T$ ) captadas por receptores centrales y periféricos modulando los mecanismos fisiológicos y de conducta que mantienen la  $T_c$  en torno al punto de ajuste preestablecido.

Las hipertermias se producen cuando la  $T_c$  sobrepasa el límite superior para la especie. En las hipertermias no febriles el centro termorregulador permanece inalterable y el aumento de  $T_c$  se debe exclusivamente a factores físicos como la absorción de calor ambiental.

Por el contrario en la hipertermia del síndrome maligno hay una participación directa del hipotálamo que, debido a factores exógenos como la infección o el trauma, establece un nuevo punto de ajuste en un rango de  $T$  más elevado.

En los golpes de calor y en los síndromes hiperpirexicos la capacidad termorreguladora del organismo es superada por la ganancia de calor ambiental. Por el contrario en la hipertermia maligna, el hipertiroidismo y el feocromocitoma, el aumento de  $T_c$  se debe a la excesiva producción de calor endógeno.

La hipertermia maligna es una enfermedad hereditaria que conduce a una miopatía farmacológica que puede presentarse en humanos, cerdos, perros y gatos. La miopatía se inicia por la administración de ciertos fármacos entre los cuales se encuentran algunos anestésicos inhalatorios, especialmente el halotano, y relajantes musculares como la succinilcolina.

La primera descripción en una familia data de 1960 varias muertes anestésicas en una familia (King, 1973), y es Gordón quien la denomina como síndrome de "Hipertermia maligna".

Desde 1966 se describe la existencia de una crisis de Hipertermia Maligna gatillada por halotano en cerdos, y es este modelo animal el que ha permitido numerosos estudios fisiopatológicos y farmacológicos.

Durante la década de los setenta se describen los nuevos exámenes diagnósticos y se realizan simposios con presentaciones clínicas. Es en 1979 que aparece el dantroleno como tratamiento, siendo aprobado por la Food and Drugs Administration en Estados Unidos (FDA), el que permitió disminuir considerablemente la mortalidad de las crisis de 80% (1960) a la cifra actual de menos del 5%<sup>4</sup>. En la década de los ochenta se crean asociaciones de Hipertermia Maligna, con líneas abiertas de consulta. Paralelamente se incorpora la capnografía como monitoreo anestésico estándar, lo que permite un diagnóstico precoz de esta patología ( Mathieu, 1979).

## **OBJETIVO:**

Recabar información acerca de la Hipertermia Maligna, conocer sus causas así como también, entender las variadas presentaciones clínicas de la hipertermia maligna dentro y fuera de las salas de cirugía, tanto en animales como en humanos, buscando un enfoque para la medicina veterinaria, que sea de utilidad, para los estudiantes y médicos, que tratan a los animales susceptibles de padecerla.

## **HISTORIA.**

El primer informe de Hipertermia Maligna fue realizado en 1900 por diferentes autores (Gibón, Brewer, Tuttle, Moschowitz). Sus casos fueron publicados en la revista de la Asociación Médica Americana (JAMA) referenciada así: "Tuttle J. P., Heat Stroke as a postoperative complication, (JAMA, 1900).

Ombredanne en 1929 describió un tipo de hipertermia postquirúrgica en niños relacionada con anestesia a este cuadro clínico lo llamó Síndrome de Ombredanne (Miller, 1986).

La Naturaleza hereditaria de la H.M. no fue descubierta sino hasta fines de los años cincuentas y no fueron reportadas hasta 1960 por Demborough y Lovell en Australia quienes describieron el caso de un hombre de 21 años con una fractura abierta de pierna derecha. El paciente se mostraba más ansioso por la anestesia que por la cirugía, y refería la muerte de 10 familiares relacionados con anestesia desde 1922. Durante la anestesia con halotano presentó fiebre, taquicardia, cianosis y diaforesis. Estudios posteriores de Denborough mostraron un mecanismo de transmisión autosómico dominante en esta familia. Como modelo animal para el estudio de la hipertermia maligna (H.M) se encontró que ciertas Razas de cerdos, con alto rendimiento en carne (Landrace, Pietrain, Poland China, Yorkshires) presentaban degeneración muscular dejándolos inservibles para hacer salchichas, demostrando una alteración genética que resultaba en un metabolismo acelerado y deterioro muscular de los cerdos susceptibles, produciendo el llamado cerdo pálido suave y exudativo (Denborough, 1962).

Posteriormente con la purificación de razas de rápido crecimiento, buen rendimiento en conversión alimenticia y masa muscular superior, aumentó la incidencia del síndrome al cual se denominó Síndrome de "Stress" porcino, por presentarse en situaciones como el ejercicio, destete, coito. La posibilidad de crías de cerdos de ciertas razas puedan servir como modelo animal experimental para la HM del hombre fue sugerida por primera vez por Hall y cols. y por Harrison y cols., quienes observaron el rigor muscular asociado a una hipertermia fulminante en estos cerdos anestesiados. El informe de Hall hacía referencia a la reacción como respuesta a la administración de succinilcolina (precedida de halotano), mientras que Harrison informó de la misma reacción con el uso exclusivo de halothano (Harrison, 1981).

Desde entonces se han comunicado síndromes similares en otras especies (perro, gato, caballo, vaca, jirafa) pero son muy raras. Ambos, los humanos y los cerdos susceptibles responden a ciertas drogas anestésicas con un sorprendente aumento en el metabolismo aerobio y anaerobio, resultando en una intensa producción de calor, dióxido de carbono y lactato". Los cambios registrados en los valores bioquímicos del suero (O' Brien,1998).

Estudios posteriores revelaron que el Síndrome de Stress porcino corresponde a la hipertermia maligna en humanos y puede ser desencadenada por drogas anestésicas; esto ha contribuido al progreso de la investigación en esta entidad (Miller, 1986).

## **DEFINICIÓN**

La hipertermia maligna es una enfermedad fármaco-genética de baja incidencia, potencialmente mortal caracterizada por el desarrollo de contractura muscular anómala, síndrome hipermetabólico e hipertermia severa tras la administración de anestésicos volátiles o relajantes musculares despolarizantes. La forma más fulminante de hipertermia maligna ocurre con la combinación de halotano y succinilcolina. Estas drogas parecen aumentar la concentración de calcio en el retículo sarcoplasmico produciendo rigidez muscular extrema con aumento notorio de la producción de calor que conduce a una hipertermia severa que llega a ser letal (*Maldonado, 2005*).

Esta se desarrolla durante o después de una anestesia general en pacientes aparentemente sanos, portadores de una miopatía subclínica, expuestos a uno o varios de los agentes desencadenantes, anestésicos halogenados y/o bloqueadores neuromusculares depolarizantes. El carácter maligno está determinado por el riesgo mortal asociado a la crisis (*MacLennan DH, 1992*).

Entre los síndromes hipermetabólicos causantes de hipertermia se encuentran el hipertiroidismo y el feocromocitoma. En ambos casos, se aumenta notablemente la tasa metabólica y pueden desarrollarse hipertermias severas. Además, en el caso del feocromocitoma la hipersecreción de catecolaminas induce vasoconstricción cutánea que dificulta la eliminación de calor a través de la superficie corporal. Los signos más comunes de una Hipertermia Maligna incluyen taquicardia, un gran aumento metabolismo basal, rigidez muscular y/o fiebre, que puede superar los 42°C. Las complicaciones graves incluyen: paro cardiaco, daño cerebral, hemorragia interna o falla de otros sistemas orgánicos. La muerte puede ocurrir debido a colapso cardiovascular (*Enzmann,2000*).

## **SINONIMIA**

Síndrome de Stress Porcino (PSS), Muerte Durante el Transporte, Carne de Cerdo, Pálida, Blanda y Exudativa y Necrosis Muscular del Lomo.

## **MEDICAMENTOS CAPACES DE INDUCIR (DISPARADORES) HIPERTERMIA MALIGNA.**

### **ANESTÉSICOS:**

#### ***Halotano***

Es un alcano halogenado. Produce hipotensión por depresión miocárdica directa e inhibición de los barorreceptores. La concentración alveolar mínima (CAM) es menor que el protóxido. Mayor potencia. Debe evitarse la administración de adrenalina por arritmias. Produce respiraciones rápidas. Aumenta el umbral apneico y la Producción de CO<sub>2</sub>. Es un broncodilatador potente y atenúa los reflejos de las vías respiratorias. Produce hipoxemia y atelectasias postoperatorias. Altera la autorregulación cerebral, aumentando la Presión Intra Craneal Disminuye el metabolismo cerebral. (Miller,1998).

Relajante muscular. Puede desencadenar hipertermia maligna. Disminuye la perfusión hepatorenal. Se metaboliza en hígado, pudiendo producir hepatitis por halotano (1:35.000 casos). Debe usarse con precaución en hepatópatas, adultos postpuberales y en lesiones intracraneales. El halotano junto con la aminofilina produce arritmias graves. Está contraindicado ante una hipovolemia intensa, hipertermia maligna e hipertensión intracraneal. (Morgan, 1998).

#### ***Metoxifluorano***

Es un éter metiletil halogenado. El más potente y lento de los halogenados. Disminuye la contractibilidad cardíaca. Puede producir insuficiencia renal de alto gasto resistente a la vasopresina.

#### ***Enfluorano***

También es un éter halogenado: deprime la contractilidad miocárdica. Aumenta la secreción de líquido cefalorraquídeo. Puede originar convulsiones a concentraciones elevadas e hipocapnia.

### ***Isoflurano***

Es un isómero químico del enflurano. Deprime levemente la función cardiaca por preservación de los reflejos carotídeos. Dilata arterias coronarias, pudiendo producir un síndrome de robo coronario, e isquemia miocárdica regional. Tiene escasos efectos cerebrales, llegando a proteger el encéfalo de episodios de isquemia cerebral. Poca afectación hepática y renal. Es un gas muy utilizado hoy en día.

### ***Desflurano***

Similar al isoflurano. Hierve a 20 grados, necesitando vaporizadores especiales. Es poco soluble, actúa muy rápido. Potencia cuatro veces inferior a otros volátiles, aunque es 17 veces más potente que el óxido nitroso. Es similar al isoflurano sin incrementar el flujo de sangre de la arteria coronaria. Irrita las vías aéreas. Puede reducir la presión intracraneal con la hiperventilación. Es un protector cerebral.

### ***Sevorano***

Es más potente que el desflurano y de una potencia menor que el enflurano. No produce picor y se incrementa de forma rápida en el alveolo haciéndole de elección en las inducciones por inhalación. Altera poco la contractilidad miocárdica. No produce síndrome de robo coronario. Revierte el broncospasmo. Permite la relajación adecuada en pacientes jóvenes, después de la inducción por inhalación, permitiendo la intubación (Morgan, 1998).

### ***Relajantes musculares***

La relajación del músculo esquelético se produce por medio de anestesia por inhalación profunda, bloqueo nervioso regional o agentes bloqueadores de la unión neuromuscular. Los relajantes modernos son el resultado del estudio del curare. No producen anestesia, amnesia ni analgesia, sino sólo parálisis. Los relajantes actúan a nivel de la placa motora de la membrana muscular, donde están los receptores colinérgicos (acetil colina) nicotínicos, activando una serie de canales que permiten el paso de iones que generan un potencial de placa Terminal despolarizante, activando la contracción del músculo. La acetil

colina restante se hidroliza en la membrana de la placa terminal por una enzima llamada acetilcolinesterasa, y así disminuye su concentración. Se dividen en dos clases: despolarizantes y no despolarizantes (Miller,1998).

### ***Relajantes despolarizantes.***

#### ***Succinilcolina***

Denominado también cloruro de suxametonio. Es similar a la acetil colina. Es de acción rápida. Su duración se prolonga si el metabolismo está alterado, como en la hipotermia, alteraciones genéticas y enfermedades que produzcan niveles bajos de pseudocolinesterasa, como el embarazo y las enfermedades hepáticas, insuficiencia renal y ciertas terapias medicamentosas. Los pacientes homocigotos sufren un bloqueo muy prolongado. Este fármaco tiene interacciones medicamentosas con inhibidores de la colinesterasa como los insecticidas organofosforados y con relajantes no despolarizantes. excepto el pancuronio. Es el fármaco preferido para la intubación de rutina en los adultos, aunque el mivacurio, por su rápido comienzo de acción es otra opción. (Miller, 1998).

Puede producir rhabdomiolisis, hiperpotasemia y paro cardiaco en niños y animales muy jóvenes. Suele utilizarse menos en niños y adolescentes. Puede causar bradicardia en una segunda administración. Suele originar fasciculaciones visibles. Eleva el potasio sérico en 0,5 meq/L siendo de riesgo su administración en quemados, traumatismos y trastornos neurológicos. No se puede prevenir con relajantes no despolarizantes. Puede producir mialgia postoperatoria, elevación de la presión intraocular. Es un desencadenante, en las personas y animales susceptibles, de hipertermia maligna (Miller, 1998).

<b><u>TABLA 1. Agentes gatillo para la Hipertermia Maligna</u></b>
<b>Succinilcolina</b>
<b>Halotano</b>
<b>Enflurano</b>
<b>Isoflurano</b>
<b>Desflurano</b>

**Cuadro:1 Maquina de anestesia y tanque de oxigeno.**



## **AGENTES SEGUROS**

### ***Protóxido***

El protóxido (Oxido nitroso,  $N_2O$ , gas hilarante) es un gas inorgánico que se mezcla con el oxígeno. La Concentración Alveolar Mínima relativamente alta (poco potente). Combinándose con oxígeno y con otros agentes volátiles más potentes disminuyendo sus requerimientos. Es 35 veces más soluble que el nitrógeno y tiende a difundir en cavidades rápidamente. No se utiliza en el neumotórax, obstrucción intestinal aguda, neumocefalia, burbujas intraoculares e injertos timpánicos. Es analgésico. Tiene propiedades hipnóticas. Es el gas anestésico más utilizado (Morgan, 1998).

**TABLA 2. Agentes considerados seguros para ser utilizados en pacientes susceptibles a la HM**

Barbitúricos
Benzodiacepinas
Propofol
Oxido nitroso
Relajantes musculares no despolarizantes
Anestésicos locales
Opioides
Etomidato
Ketamina

### ***Hipertermia maligna (HM)***

Puede ser inducida en animales susceptibles por anestésicos volátiles y potentes como el halotano o por administración de succinilcolina. Se caracteriza por incremento del metabolismo del músculo durante la anestesia con rigidez muscular, acidosis láctica y aumento manifiesto del índice metabólico basal, incremento del consumo de oxígeno, producción de dióxido de carbono, hipertermia grave, taquicardia, taquiarritmia y muerte. Una vez desarrollado el síndrome es irreversible, representando un evidente riesgo la anestesia en los cerdos, la cual, puede prevenirse por medicación previa con dandroleno. Se ha usado también como método para determinar la susceptibilidad al estrés en programas de selección genética ( B'Brien, 1995).

En el PSS se observa siempre rigidez cadavérica, posterior a la muerte, con putrefacción de carne en la canal más rápidamente que en condiciones normales. Durante la necropsia se comprueba que las vísceras están congestionadas y hay casi siempre aumento del líquido pericárdico con presencia de congestión pulmonar y edema. Los músculos, especialmente glúteo medio, bíceps crural y dorsal largo están pálidos y blandos, lo cual puede ser manifiesto inmediatamente después de la muerte, pero alcanza un máximo de 2 horas. Por

examen histopatológico se comprueba degeneración hialina del músculo esquelético y cardíaco. Se aprecian cambios floculares y hialinos. En los casos crónicos hay fagocitosis, mineralización, y regeneración de células musculares con fibrosis (Blood y col., 1988).

## **INCIDENCIA**

Los animales susceptibles a la MH son: el cerdo, la vaca, el caballo, el perro (siendo mas frecuente en labrador de manto negro), el gato, el ciervo, el pollo, el conejo, el jabalí europeo y el hombre. Según las diferentes fuentes y las variaciones geográficas, hay disparidad de criterios en torno a la incidencia de esta grave dolencia. Se trata de un cuadro que sin tratamiento tiene una muy alta mortalidad anestésica en pacientes jóvenes y aparentemente sanos. Afecta a 1:50 000 pacientes adultos y 1:15 000 pacientes jóvenes sometidos a anestesia general, En relación al tipo de anestesia, la incidencia es de 1/250.000 en anestesia de cualquier tipo. Más de 50% de los casos se transmite de forma autosómica dominante. También existen formas hologénicas, recesivas y mutacionales, es decir, cerca de 40 defectos genéticos han sido asociados a la Hipertermia Maligna. La susceptibilidad a la Hipertermia Maligna se asocia a un patrón hereditario autosómico dominante. Esto significa que hijos y hermanos de un paciente con susceptibilidad a la Hipertermia Maligna tienen un 50% de probabilidad de heredar el gen de la Hipertermia Maligna y por eso serían susceptibles también. Ellos por lo tanto, pueden desarrollar una reacción de Hipertermia maligna ante la exposición de los agentes gatillantes o desencadenantes

Sin embargo, aquellos que son portadores de esta susceptibilidad pueden desconocer absolutamente este riesgo a menos de que ellos o algún miembro de sus familias, en relación a la anestesia, desarrollen una crisis que amenace sus vidas. Es importante saber que no todos los portadores del defecto genético relacionado con HM desarrollan un episodio crítico en cada exposición a los anestésicos desencadenantes (Rosenberg,1988).

Si la susceptibilidad a la Hipertermia Maligna de un individuo se puede predecir antes de la administración de una anestesia, los eventos agudos que ponen en peligro la vida, pueden ser prevenidos evitando el uso de los medicamentos que desencadenan la Hipertermia Maligna. Para muchos clínicos e investigadores, la Hipertermia Maligna ha

sido una entidad clínica enigmática, y ha habido poco acuerdo para definir que constituye un "verdadero" episodio de Hipertermia Maligna. Esta falta de definición clínica precisa, ha llevado a una predicción pobre de la susceptibilidad a la Hipertermia Maligna porque el diagnóstico de una reacción aguda, por los criterios clínicos solos no está estandarizada y es difícil de llevar a cabo, como resultado de la naturaleza no específica y la incidencia variable de muchos de los signos clínicos y de los hallazgos de laboratorio (Larach, Et, al. 1987).

## **La HM en cerdos**

En la década de los sesenta, se observó que los resultados de selección iban unidos a una alta mortalidad por estrés (Calvo y col. 1997). Se detectó que la selección de reproductores con mejores características magras y mayor desarrollo muscular implicaba animales enfermos o portadores de la enfermedad PSS, transmitiendo a la descendencia el carácter. Hoy se conoce que el PSS presenta un modelo de herencia mendeliana recesiva simple. La enfermedad está controlada por un gen recesivo llamado gen receptor de la ryanodina, Ryr1 (Fujii y col., 1991), anteriormente denominado gen Halotano (Dekkers, 1999) con un locus autosomal único que se encuentra ubicado en el cromosoma 6 del cerdo. El gen Ryr1 está constituido por 15.105 nucleótidos y tiene dos expresiones o alelos: el alelo normal es dominante sobre el alelo mutado. El control genético de la enfermedad implica que la expresión del alelo recesivo, en el individuo, ha de tener la condición homocigótica recesiva, de forma que en condición heterocigótica, el individuo es normal, permaneciendo el alelo mutado escondido, pudiendo transmitirse a las siguientes generaciones. De esta forma los individuos pueden presentar tres genotipos diferentes a saber:

1. Individuos normales: sanos no portadores, homocigotos dominantes (CC).
2. Individuos portadores: sanos, portadores del alelo mutado T a la descendencia, transmisores del alelo mutado, heterocigotos (CT).
3. Individuos enfermos: transmisores del alelo mutado, homocigotos recesivos (TT), (Calvo y col., 1997). Ambos alelos exhiben penetrancia incompleta (Minkena y col., 1977). El canal liberador de calcio (CRC) es codificado por tres genes denominados Ryr1, Ryr2 y Ryr3, con expresión de tejido específico. Solamente el gen Ryr1 se expresa en el músculo esquelético y también en el cerebro, particularmente en las células cerebelares de Purkinje.

El gen Ryr2 se expresa en el corazón, endotelio y mayormente en el cerebro. El gen Ryr3 se manifiesta en el músculo liso, epitelios, y cerebro (O' Brien, 1995).

La falla cardíaca aguda, la degeneración y la apariencia pálida y exudativa del músculo esquelético se observó en cerdos alemanes entre 1920 y 1930. El síndrome se asoció con cruzamientos consanguíneos, sumado al estrés de manejo y transporte de animales. La mutación del PSS se propagó aparentemente por los cerdos Pietrain (O'Brien, 1995).

Esta raza, apareció en la comunidad de Pietrain, en la provincia Belga de Brabant, aproximadamente en 1920, como resultado de la mutación del PSS; por el efecto excepcional del desarrollo muscular se la seleccionó intensamente, siendo reconocida oficialmente como raza en 1950. El término degeneración muscular, se aplicó en 1948, a cerdos Landrace muertos de PSS en asociación a estrés térmico y social con presencia de músculo pálido, blando y exudativo. Por otro lado, en la década del 50, el Pietrain Belga y alemán se cruzaron con el Landrace y en Estados Unidos con el Poland China, transformándose los cerdos en musculosos con PSS (Calvo y col., 1997).

El PSS ocurre en todo el mundo, pero existe una considerable variación en cuanto a la frecuencia en las razas y regiones. En algunos países de Europa la prevalencia de este síndrome ha aumentado durante los últimos años. Hoy constituye un problema importante en la producción porcina. Tal hecho ha dependido de la selección negligente o descuidada respecto a este síndrome en los programas de mejoramiento genético, en especial los programas de selección basados puramente en características de rendimiento y producción. La enfermedad probablemente ocurra en todas las razas porcinas, pero es más frecuente en las seleccionadas por una fuerte musculatura, con escasa grasa dorsal y más carne. Es sobre todo frecuente en las razas Pietrain, Poland China y Landrace, para las cuales, se ha incluido en el índice de selección, un sistema de puntos en cuanto a musculatura, ritmo de crecimiento, conversión de alimento, y espesor de grasa dorsal (Blood y col., 1988).

Los factores estresantes que pueden desencadenar el PSS son:

1. Estresantes físicos: transporte a temperatura y/o humedad ambiental alta, ejercicio físico durante la carga y descarga, privación de comida y agua, alojamiento y transporte prolongado (Shen y col., 1992).
2. Estresantes psicológicos: mezcla de animales, ambiente nuevo, manejo brusco previo, durante y posterior al transporte de los animales y apareamiento. ( Manteca, 1998).
3. Estresantes farmacológicos: anestésicos como halotano, metoxiflurano, cloroformo, enflurano, y fluroxeno. Los relajantes musculares despolarizantes como la succinilcolina y los agonistas alfa - adrenérgicos también pueden iniciar o potenciar el síndrome (Shen y col., 1992).

Está ampliamente aceptado que el cerdo es una de las especies más sensibles al estrés del transporte. Esto es consecuencia de al menos tres factores a saber:

1. Termorregulación: si bien el cerdo tiene glándulas sudoríparas funcionales, su capacidad de perder calor mediante sudor es prácticamente nula. Esto hace que sea particularmente sensible a las temperaturas elevadas, especialmente cuando otros mecanismos de pérdida de calor, tales como la vasodilatación periférica, se ven comprometidas a consecuencia de la respuesta a estrés.
2. Estrés social: el cerdo es un animal social, cuyos grupos se organizan en torno a una jerarquía. Esto se produce mediante interacciones agresivas. Al mezclar cerdos procedentes de grupos diferentes, la jerarquía debe establecerse otra vez. Las agresiones pueden causar lesiones en los animales y son por otra parte, un factor estresante intenso.
3. Sensibilidad al estrés: los animales genéticamente sensibles a estrés padecen una alteración en la membrana del retículo sarcoplásmico de la fibra muscular estriada. A consecuencia de ello, la concentración citoplasmática de calcio, responsable del mecanismo de contracción muscular, permanece anormalmente elevada durante un período de tiempo excesivamente largo. Esto hace que los animales sensibles a estrés, tengan dificultades a la hora de controlar la contracción muscular. En situaciones estresantes los animales homocigotos recesivos pueden sufrir un cuadro de hipertermia y acidosis frecuentemente fatal; tanto los homocigotos recesivos como los heterocigotos presentan a

menudo carne pálida, blanda y exudativa, dependiendo de las reservas de glucógeno muscular (Manteca, 1998).

## **Origen**

La evidencia de la ocurrencia del Síndrome de Estrés Porcino y la mutación se pudieron rastrear en los comienzos del siglo 20 en Alemania. La carne de cerdo pálida y exudativa era inadecuada para la industria de embutidos de Alemania, hecho que se describió en ese país en 1914. La falla cardíaca aguda, la degeneración y la apariencia pálida y exudativa del músculo esquelético se observó en cerdos alemanes entre 1920 y 1930. El síndrome se asoció con cruzamientos consanguíneos, sumado al estrés de manejo y transporte de animales (O'Brien, 1995).

La mutación del PSS se propagó aparentemente por los cerdos Pietrain. Esta raza, apareció en la comunidad de Pietrain, en la provincia Belga de Brabant, aproximadamente en 1920, como resultado de la mutación del PSS; por el efecto excepcional del desarrollo muscular se la seleccionó intensamente, siendo reconocida oficialmente como raza en 1950. El término degeneración muscular, se aplicó en 1948, a cerdos Landrace muertos de PSS en asociación a estrés térmico y social con presencia de músculo pálido, blando y exudativo (O'Brien, 1995).

Por otro lado, en la década del 50, el Pietrain Belga y alemán se cruzaron con el Landrace y en Estados Unidos con el Poland China, transformándose los cerdos en musculosos con PSS y músculos PSE. Estudios en cerdos Pietrain y Poland China, a mediados de 1960, indicaron una asociación entre la susceptibilidad a estrés hereditario, con respuestas fisiológicas exageradas a estrés social y térmico, con desarrollo de músculo PSE. El término Síndrome Estrés Porcino se conoció en 1968 por Tope (Ball, 1993).

Con el desarrollo de la prueba del halotano en 1974, la mutación del PSS pudo ser detectada. En la mayoría de los países los cerdos de las razas Hampshire, Duroc, Large White y Yorkshire se excitaban poco al halotano. Los cerdos Pietrain, Poland China y especialmente Landrace reaccionaban frecuentemente. En la década del 70 los porcentajes y localizaciones geográficas de los cerdos Landrace que eran reactores al halotano hicieron pensar que la mutación se difundió desde Bélgica y Alemania: 85% en Bélgica, 68% en Alemania, 22% en Holanda, 18% en Francia, 15% en Suecia, 14% en Suiza y Sud Africa,

11% en Bretaña, 7% en Dinamarca y 5% en Noruega, Irlanda y Australia. Por medio de las razas Pietrain, Poland China y especialmente la Landrace, la mutación se difundió en pocas décadas, y virtualmente se transmitió a las otras razas del cerdo doméstico usadas para la producción intensiva de carne en todo el mundo (O'Brien, 1995).

## **FISIOPATOLOGIA**

La hipertermia maligna tiene una base heterogénica. Algunos casos se deben a mutaciones del gen receptor ryanodino que reside en el cromosoma 19 en humanos, en los perros no aparece este dato y en el 6 en los cerdos y regula el funcionamiento de los canales del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético. La hipertermia maligna puede considerarse como una miopatía metabólica subclínica debida a un trastorno en la regulación del calcio libre intracelular. Tras la exposición a los fármacos desencadenantes, se produce una liberación masiva de iones de calcio desde la cisterna Terminal del retículo sarcoplásmico, que origina un súbito incremento del calcio mioplasmático, activándose la ATPasa de la miosina. La contractura muscular sostenida conduce a un estado hipermetabólico en el que la producción de lactato y anhídrido carbónico y el consumo tisular de oxígeno aumentan en forma aguda. (Ball, 1993).

Basado en un modelo animal, en cerdos sensibles, que en presencia de halotano presentan síntomas semejantes a los observados en una típica crisis de HM, se han podido realizar numerosos estudios en relación a la fisiopatología y la etiología de esta patología. En el curso de un episodio típico de HM, los diferentes síntomas observados, sean éstos contráctiles o metabólicos, son provocados por la disfunción de la regulación de los flujos intracitoplasmáticos del calcio. Esta disfunción sólo se manifiesta cuando los pacientes susceptibles, sus células son sometidas a stress, como el inducido por algunos de los agentes gatillantes, como los anestésicos halogenados y/o a relajantes musculares depolarizantes como la succinilcolina (Miller, 1998).

En general, cuando los niveles de Calcio intracelular aumentan, sube también la tasa metabólica, la producción de calor, el contenido ácido intracelular, aumenta la rigidez muscular y se ve degranulación celular. Esto lleva a altos niveles de potasio, arritmias y niveles aumentados del pigmento muscular mioglobina en el plasma. Si no son tratados,

estos cambios pueden causar paro cardiaco, falla renal, coagulación intravascular diseminada, hemorragia interna, daño cerebral, falla hepática y por lo mismo, pueden ser fatales (MHAUS, 2005).

En fibras musculares aisladas de cerdos y de pacientes susceptibles, se ha puesto en evidencia una liberación acelerada de calcio en presencia de cafeína o halotano. En presencia de bajas concentraciones de calcio, el canal cálcico de los músculos susceptibles presenta una afinidad más grande por la ryanodina, revelando una anomalía funcional. La ryanodina es un alcaloide capaz de fijarse en el canal de liberación de calcio, por esto se llama receptor de ryanodina.

Durante la crisis el canal de calcio del RS permanece abierto, en consecuencia la concentración de calcio aumenta perdiendo su regulación. La contracción y el metabolismo se activan y se instaura un círculo vicioso. Además, la elevación de la temperatura, secundaria al hipermetabolismo hace a las proteínas contráctiles más sensibles al calcio. Las mitocondrias que normalmente captan el calcio, en condición de acidosis intracelular no realizan más esta función. La acidosis reduce también la actividad del calcio-ATPasa del retículo. Todas estas situaciones contribuyen a mantener elevado el calcio intracelular (MHAUS, 2005).

La contracción muscular mantenida (contractura), es responsable de la rigidez, mientras que la mantención de metabolismos aeróbicos y glicolíticos son los responsables de la generación del exceso de ácido láctico, CO<sub>2</sub>, calor y del aumento en el consumo de oxígeno. El daño a las membranas celulares y los desbalances en las concentraciones de iones, son responsables de la sintomatología que presentan evolutivamente como son la hipoxemia, hiperkalemia, fibrilación ventricular, falla renal, coagulopatía. Secundariamente aparece una mioglobulinemia y un aumento muy importante de los niveles séricos de creatinfosfokinasa (CPK) (MacLennan, 1990).

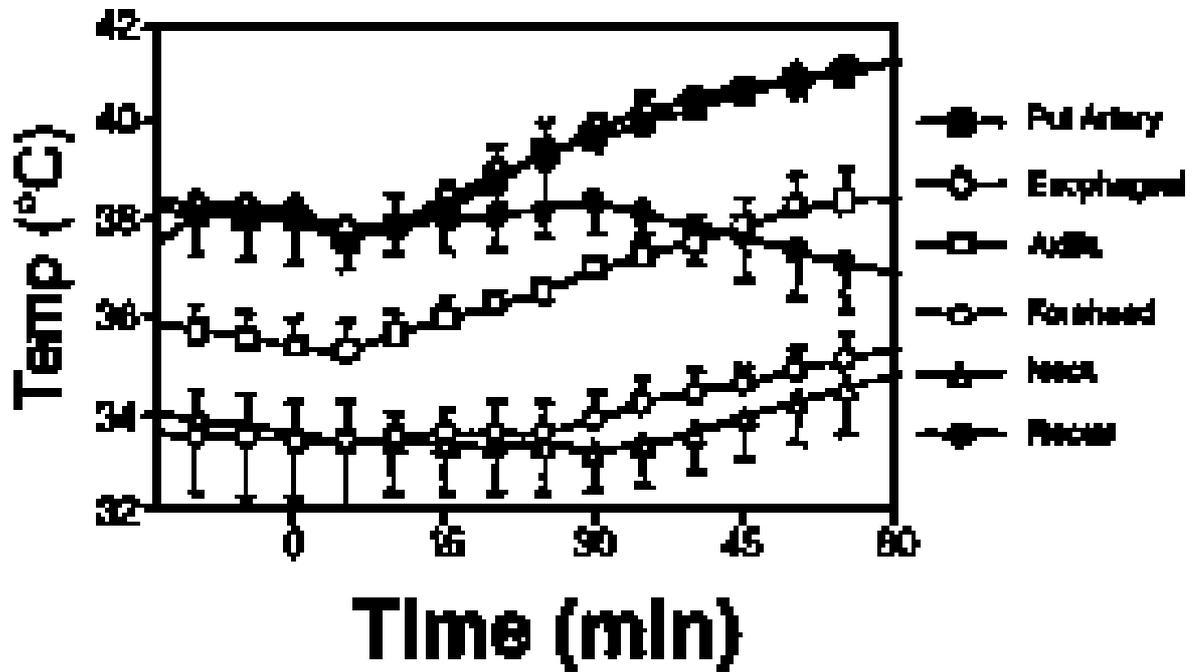
## CUADRO CLÍNICO

El síndrome de Hipertermia Maligna tiene un espectro de presentación muy variado que va desde el cuadro clínico clásico, la contractura de músculos maseteros que puede ser aislada y/o asociada a otros signos y presentaciones atípicas. Todos los halogenados pueden gatillar Hipertermia Maligna, sin embargo el halotano es el que posee mayor potencia en este sentido. La succinilcolina potencia el efecto gatillante de estos agentes volátiles acelerando el inicio y aumentando la severidad de un episodio de Hipertermia Maligna. Según la velocidad de inicio, el número y la severidad de los signos presentes, este episodio puede ser moderado o fulminante ( Larach, 1997).

No es uniforme, puede presentarse de forma súbita o insidiosa. En ocasiones, puede ocurrir en el período posoperatorio. Son los signos precoces de alarma los que hacen sospechar el desarrollo de hipertermia Maligna: el aumento del anhídrido carbónico espiratorio, la hipercapnia venosa, la taquicardia inexplicable, la existencia de una menor relajación durante la inducción de la anestesia, el desarrollo de fasciculaciones Musculares tras la administración de succinilcolina o la presencia de trismo durante la intubación. Si no se tratan, se produce rigidez muscular generalizada, hipertermia severa rápidamente progresiva, hipotensión y arritmias cardíacas. La temperatura corporal puede subir 1°C cada 5 minutos hasta superar los 42°C (Maldonado,2002).

La inestabilidad de la presión Arterial y la cianosis moteada de la piel son signos de hiperactividad simpática. Es típica la acidosis metabólica y respiratoria severa a pesar de existir taquipnea. Suele encontrarse hiperpotasemia, hipermagnesemia, hiperfosfatemia e hiperkalemia. El cuadro puede ser severo y grave o fulminante. Son complicaciones tardías, el edema muscular severo, el Edema pulmonar, la necrosis hepática y la rabdiomiolisis con insuficiencia renal aguda por mioglobinuria. Las principales causas de muerte son la fibrilación ventricular y el edema cerebral (Maldonado,2002).

Tabla: 3 Elevación de la temperatura en distintas partes del cuerpo al presentarse la Hipertermia Maligna en cerdo.



Algunos pacientes desarrollan el episodio de HM inmediatamente después de la inducción de la anestesia; en otros, su inicio es después de varias horas de cirugía. La HM puede ocurrir también en las primeras 2 horas del postoperatorio. Es necesario tener presente también que la crisis puede reaparecer a pesar de un adecuado tratamiento, lo que implica una monitorización posterior de al menos 24 a 48 horas (Mathieu,1979)

.cuadro :2



Aumento del CO<sub>2</sub> expirado es el signo precoz

La evolución de la crisis gatillada depende de la rapidez en la instauración del tratamiento, que se realiza con dantroleno. El aumento del  $\text{CO}_2$ , como se ha dicho es el signo más precoz, sensible y gradual pero puede enmascarse por un aumento en el volumen minuto. (Steven,1994).

### **Rigidez del Músculo Masetero (RMM)**

La RMM es una contractura mantenida de los músculos de la mandíbula que aparece luego de la administración de succinilcolina, y si su duración es anormalmente prolongada, se considera una amenaza de Hipertermia Maligna.

Un incremento moderado en el tono del músculo masétero seguida de flaccidez de los miembros luego de administrar succinilcolina puede ser una respuesta normal. No es posible determinar clínicamente, si es que éste aumento en el tono muscular representa o no una reacción de Hipertermia Maligna o alguna otra respuesta de tipo miopática. Sin embargo, en el caso que ocurra rigidez muscular generalizada, entonces la Hipertermia Maligna es altamente probable.

Cuadro: 3



**La RMM ocurre más frecuentemente en los pacientes jóvenes**

La RMM ocurre más frecuentemente en los pacientes jóvenes, con o sin agentes inhalatorios. La intensa contracción de los músculos maseteros (el resto de la musculatura permanece relajada) aparece en 1/100 pacientes inducidos con halotano y relajados con succinilcolina.

Los signos clínicos de HM aparecen en alrededor del 20% de los casos de RMM. Estos signos pueden aparecer en forma inmediata o más tardía. El monitoreo de temperatura debe ser utilizada, a no ser que ya se haya hecho esto previamente. Los expertos están divididos en cuanto a que hacer luego de que aparezca RMM: o continuar con agentes anestésicos no desencadenantes de HM o detener la anestesia y posponer la cirugía electiva (MHAUS, 2005).

### **Síndrome estrés porcino (PSS) : (muerte durante el transporte)**

La muerte durante el transporte al mercado o después del mismo puede ser también importante y es más común cuando hay hacinamiento y veranos cálidos. Cuando se observa a los cerdos vivos afectados, muestran inicialmente temblor rápido de la cola, rigidez general, acompañada de incremento en la rigidez muscular, y disnea hasta el punto de respirar por la boca. La temperatura corporal se eleva notablemente, a menudo más allá de los límites del termómetro clínico, hasta 45 °C, observándose también zonas irregulares en la piel con palidez y eritema. En esta etapa, el cerdo es, frecuentemente, víctima de ataques por otros animales del grupo. El paciente sufre colapso y muere. El tiempo total de duración del síndrome es por lo general de 4 a 6 minutos. El porcentaje de bajas durante el transporte puede oscilar entre el 0.1 y 1% dependiendo de la sensibilidad al estrés y de las condiciones de transporte (Blood y col., 1988).

## **Caso Clínico: Hipertemia Maligna en perros.**

Paciente atropellada, raza akita, hembra de aproximadamente 4 años de edad, con un peso de alrededor de los 35 kgs. ingreso el día 16 de abril de 2006, aprox. A las 12:25 del medio día, en estado de shock, se le tomaron placas radiográficas, Presentando fractura múltiple de fémur.

### **Intraoperatorio**

Previo a la cirugía se le suministro tiopental sodico 20 mg/kg de peso corporal, se intubo con sonda del número 10. la anestesia inhalada que se utilizo fue halotano al 5% al inicio y después se mantuvo al 2%, con mezcla de O<sub>2</sub>. se realizo una continua monitorización de frecuencia cardiaca y saturación de O<sub>2</sub>.

La cirugía tuvo una duracion de aproximadamente 3 y media hrs. en el transcurso de la intervención, el MVZ Carlos Garcia que la atendio, comento que le preocupaba que no sangraba, mas adelante, la parte expuesta del músculo se sentia friable, con coloracion más oscura de lo normal.

### **Post-operatorio**

Mas tarde cuando el médico, prácticamente habia suturado y colocado los clavos y fijado bien los fragmentos del fémur, la paciente presento un aumento de temperatura llegando a tener 42°C, rectal y 38°C de temperatura corporal tambien habia rigidez del músculo masetero- la sonda fue retirada haciendo uso de una palanca-, asi como de los cuatro miembros, minutos mas tarde la paciente murio aproximadamente media hora después presuntamente por coagulación intravascular diseminada. No habia drantoleno disponible inmediatamente. Una hora mas tarde el cadáver ya despedia olor un tanto fetido y tenia una tonalidad negrusca en todo el cuerpo.

## **Caso Clínico: Hipertémia Maligna en humanos.**

Paciente de sexo femenino, de 55 años de edad, 70 Kg., programada para una histerectomía abdominal, por metrorragia de la post menopausia realizada el día 25 de marzo de 2004. Del estudio pre-operatorio se destaca una HTA (hipertensión arterial) de 15 años de evolución, medicada con Enalapril 20 mg/día.

Antecedentes anestésicos quirúrgicos: conización de cuello uterino hace 20 años con anestesia general, relatando al despertar sensación de muerte inminente. Legrado Biópsico Funcional el 05/03/2004 con anestesia general, con Tiopental, Alfentanil y Sevorane más O<sub>2</sub> y N<sub>2</sub>O, sin complicaciones.

### ***Intraoperatorio***

Se realiza técnica de bloqueo regional (subdural), con Bupivacaina isobárica 17 mg., no lográndose un bloqueo satisfactorio, por lo que previo a la cirugía se realiza anestesia general inhalatoria y balanceada con vía de aire artificial y controlada. La inducción se realizó con Tiopental Sódico 250 mg y para facilitar la intubación orotraqueal se utilizó Succinilcolina 100 mg. Para la analgesia se utilizó Meperidina 50 mg. Se constata en el momento de la intubación elevación de la PAS (Presión Arterial Sistólica) a cifras de 200 mmHg, sin elevación de la FC. El mantenimiento de la anestesia requirió de Sevorane al 2% con mezcla de O<sub>2</sub> y N<sub>2</sub>O y para el mantenimiento de la relajación muscular se utilizó Atracurio 50 mg. Se realizó la monitorización continua de ECG, FC, PAS, Saturación de O<sub>2</sub> y Et CO<sub>2</sub> (capnografía). Se observa en el curso de la intervención cifras de PAS. de 200 y 170 mm/Hg con elevación de la FC al final de la intervención con cifras de 110- 120 cpm. No constatándose en la capnografía elevación del CO<sub>2</sub>, ni cambios en la SatO<sub>2</sub>. El tiempo de la intervención fue de 1 hora 50', momento en el que se administró Atropina y Neostigmina para revertir los efectos del bloqueo muscular, coincidiendo con el cierre de la pared abdominal. Se observan movimientos tónicos clónicos de los cuatro miembros de tipo extenso pronación, elevación de la PAS y FC. Este cuadro se interpreta como de sufrimiento encefálico postcrisis hipertensiva, por la cual se decide reintubar la paciente para lo cual se utilizó Tiopental 250 mg, Succinilcolina 100 mg, Diazepan 10 mg, Dexametasona 8 mg y Comitoína 125 mg y se traslada a la Unidad de Cuidados Especiales (UCE) con Asistencia Respiratoria Mecánica (ARM).

## ***Post-operatorio***

La paciente ingresa a UCE en donde se constata taquicardia sinusal de 170-180 cpm, HTA de 200/100 mmHg, movimientos tónicos-clónicos de los cuatro miembros, tipo sacudidas en extenso pronación, rubor y sudoración intensa de cara y cuello, pupilas dilatadas con RFM (Reflejo Foto-motor) conservado, frialdad de piel de tronco y miembros con aumento de la sensibilidad, temperatura rectal de 36,5° C. Dado la sospecha de un cuadro de sufrimiento tronco-encefálico por crisis de HTA se solicita TAC de cráneo. De la paraclínica inicial se destaca una leucocitosis de 23.300. Una gasometría que mostraba una acidosis metabólica, ionograma, K, Ca, Azoemia, s/p. TAC (tomografía axial computarizada) de cráneo: normal. Dada la persistencia del cuadro clínico, con resultado tomográfico de cráneo normal y a pesar de que en el intraoperatorio no se constató elementos de cambios en la SaO<sub>2</sub>, se plantea como diagnóstico primario una injuria encefálica severa, anoxoquemica. A pesar de la infusión de Tiopental la paciente continúa con el estado convulsivo y movimientos tónicos-clónicos, HTA y taquicardia de 150-160 cpm. Se agrega una Hipertermia de 40.5° C rectal, como elemento clínico tardío, por lo que se plantea el diagnóstico de síndrome de hipertemia maligna. Ante la impresión clínica de un SHM con importante citolisis muscular, dando orinas con aspecto de “agua de carne”, hipertermia de 40,5° rectal, se decide realizar medidas físicas para lograr controlar la temperatura (hielo corporal, lavado vesical y gástrico con suero helado, soluciones frías i/v). Hiperhidratación, diuresis forzada a fin de prevenir la insuficiencia renal por necrosis tubular, así mismo se corrigió la acidosis metabólica con Bicarbonato de Sodio. La paraclínica mostró una CPK de 49.200 UI/L, GOT 438 UI/L, Creatinina de 2.45 gr/L, hiperglicemia, leucocitosis de 23.000 con valores normales de Na, K y Ca. Aproximadamente a las 18 hs de iniciado el cuadro clínico y luego de 10 hs de tener un diagnóstico positivo, se comenzó con la administración de dantrolene en infusión intravenosa rápida a razón de 2 mg/kg. En todo el tratamiento se monitorizó la PAS, ECG, Temp.axilar y rectal, SatO<sub>2</sub> por pulsioximetría, así mismo se realizaron medidas de CPK, K, Na, Ca, azoemia y creatinemia. La paciente recibió aproximadamente en 3 hs. 360 mg. de dantrolene observándose una respuesta favorable principalmente en FC y la PAS y una franca disminución de las contracciones musculares. Normalización de la temperatura corporal, continuando las primera horas con ARM (Asistencia Respiratoria Mecánica) y con apoyo de diuréticos sin otra medicación específica. La evolución de la paciente

continuó en forma favorable clínica-mente y la paraclínica se fue normalizando en los días sucesivos, salvo que a pesar de la suspensión de la sedación con vistas a discontinuar con la ventilación mecánica la paciente permanece con tendencia al sueño, lo que obligó a continuar con ARM por 48hs. Interpretándose dicho trastorno de conciencia como consecuencia de un edema encefálico producto de la hiperhidratación. Una vez suspendida la ARM (Asistencia Respiratoria Mecánica) con buena tolerancia clínica-gasométrica, la paciente permanece vigil, con ventilación espontánea al aire, manteniendo buena Saturación de O<sub>2</sub>, hemodinamia estable, sin apoyo de inotrópicos ni vasodilatadores y con diuresis conservada. Se destaca disminución global de fuerzas, con importantes mialgias en la musculatura proximal de sus cuatro miembros, que fueron retrocediendo en días ulteriores. Luego del alta sanatorial y en posteriores controles ambulatorios (policlínica), la paciente continuó con evolución favorable, quedando con leve disminución de fuerzas, principalmente en músculos proximales de miembros inferiores, que han ido retrocediendo con ejercicios físicos y tratamiento fisioterapéutico. Debemos destacar : · La dificultad a que se ven enfrentados ante la situación clínica planteada en este caso, a efectos de llegar al diagnóstico positivo. · El enorme problema para obtener en nuestro medio el drantrolene , único fármaco capaz de revertir la crisis de SHM ( Acosta Millán 2005).

### **Recrudescencia:**

Algunas reacciones de H.M. ocurren en la sala de recuperación o aún después de estar en el pabellón. Estas reacciones pueden ocurrir aún cuando se haya usado una técnica anestésica segura y parece ser inducida por estrés. siendo disparada por los temblores del escalofrío. El dolor o la agitación. Las reacciones postanestésicas usualmente son menos severas que las que se presentan en la sala de cirugía, tienden a caracterizarse por fiebre y taquicardia, con cianosis leve, hiperventilación y agitación. Algunas veces. Se pueden presentar reacciones potencialmente fatales al finalizar la cirugía o postoperatoriamente. La recrudescencia es otra característica. Se ha descrito un caso en quien los síntomas metabólicos duraron varios días. En el manejo de la H.M. fulminante, puede ser necesario (y recomendable) continuar el dantrolene sódico hasta el período postoperatorio y medir el nivel de destrucción muscular por determinaciones frecuentes de creatinquinasa (CK) (MHAUS, 1990).

Ya en el caso de animales en el PSS se observa siempre rigidez cadavérica, posterior a la muerte, con putrefacción de carne en la canal más rápidamente que en condiciones normales. Durante la necropsia se comprueba que las vísceras están congestionadas y hay casi siempre aumento del líquido pericárdico con presencia de congestión pulmonar y edema. Los músculos, especialmente glúteo medio, bíceps crural y dorsal largo están pálidos y blandos, lo cual puede ser manifiesto inmediatamente después de la muerte, pero alcanza un máximo al cabo de unas 2 horas. Por examen histopatológico se comprueba degeneración hialina del músculo esquelético y cardíaco. Se aprecian cambios foculares y hialinos. En los casos crónicos hay fagocitosis, mineralización, y regeneración de células musculares con fibrosis (Blood y col., 1988).

### **Pronóstico**

La sobrevida después de una reacción de H.M. ha mejorado progresivamente desde que empezó el estudio de la entidad a principios de los años sesenta. En esa época la tasa de sobrevida era del 43%. En 1984 la sobrevida aumentó a cerca del 87%. 93% en Norteamérica y 76% en el Reino Unido. Esta mejoría en las tasas de sobrevida en Norteamérica y Japón parece ser el resultado de programas de educación frecuentes en los hospitales y el uso más consistente de la monitoria, por ejemplo temperatura. Gases sanguíneos, capnógrafo y oxímetro de pulso. El mayor uso y familiaridad de los protocolos y carros de emergencia de H.M.. La suspensión temprana de las drogas desencadenantes y la administración de dantrolene sódico de una manera precoz (MHAUS, 2005).

### **Diagnóstico**

Los últimos 20 años el diagnóstico ha descansado en el estudio farmacológico de la contracción de biopsias musculares. También se han realizado esfuerzos para clasificar los síntomas y signos que acompañan una crisis y así realizar un diagnóstico basado en un puntaje clínico, pero el objetivo más buscado es tener un examen de laboratorio no invasivo que pueda predecir o confirmar la susceptibilidad de Hipertermia Maligna con un alto grado de confianza (Larach,1994).

## **Diagnóstico en cerdos**

Existen varios métodos para predecir la susceptibilidad de los cerdos al PSS. La prevalencia del PSS en la población porcina puede determinarse mediante las pruebas de halotano, creatinina quinasa, y ADN. A comienzos de la década del 90 se identificó la mutación del PSS por medio de la PCR, presentando la siguiente distribución racial: 97% en Pietrain, 80% en Poland China, 37% en Landrace, 22% en Large White, Duroc y Hampshire; y 17% en Yorkshire. La mutación también se identificó en las razas Berkshire y Chester White. El PSS tenía mayor prevalencia en Inglaterra, que en Norteamérica y más prevalencia en Estados Unidos que en Canadá (O'Brien, 1995).

### ***Prueba de halotano***

El primer diagnóstico del PSS se realizó a partir de la prueba del halotano, debido a la relación existente entre el anestésico halotano y el PSS (Eikelenboom y Minkema, 1974). Esta prueba es sumamente confiable para la identificación de los cerdos homocigotos recesivos. Se conoce que el diagnóstico por halotano detecta más del 90% de los homocigotos y menos del 10 % de los heterocigotos para el defecto PSS (Shen y col., 1992). Este método tiene el inconveniente que no diferencia entre animales sanos no portadores y sanos portadores e identifica a algunos animales enfermos homocigotos recesivos como normales (Calvo y col., 1997).

Los cerdos susceptibles a estrés son sensibles al halotano a las 8 semanas de edad. Si el peligroso anestésico se retira inmediatamente después de la aparición de signos evidentes de rigidez en las extremidades y antes de la aparición de la hipertermia fulminante, la mortalidad del método es mínima. El método consiste en administrar por vía inhalatoria el anestésico halotano y observar la reacción del animal. Los cerdos que permanecen no reactivos durante un período de 5 minutos se consideran normales. Los cerdos se adormecen sin aparecer contracturas ni espasmos musculares. Los animales enfermos manifiestan contracturas y espasmos musculares (Blood y col., 1988; Grobet y col., 1992; Calvo y col., 1997).

### ***Niveles de creatina -Kinasa en la sangre***

Estos niveles son más altos en cerdos susceptibles a estrés y se consideran útiles para la identificación de los animales con tal susceptibilidad. Puede utilizarse la prueba de la creatina - cinasa como criterio selectivo para estimar la resistencia a estrés y la calidad de la carne. Para ejecutarla se somete primero a los cerdos a una prueba de ejercicio normal y se toman muestras de sangre 8 a 24 horas después con el objeto de determinar los niveles de creatina - cinasa. Es buena la correlación entre dichos niveles y la prueba del halotano. Se observa también un incremento en los niveles de enzimas séricas en porcinos durante el transporte de la granja al matadero. Sin embargo, no se encuentran niveles elevados de creatina - cinasa en el suero de todos los cerdos con el cuadro de PSS. La prueba inicial se ha modificado de modo que la sangre puede colectarse en forma de gotas sobre un papel filtro y se envía por correo al laboratorio para identificación por una técnica bioenzimática. El método de la luciferasa para determinación de creatina - cinasa en sangre entera se considera un procedimiento discriminativo útil para el PSS (Blood y col., 1988).

### ***Tipificación de sangre***

Este método se usa para la identificación de cerdos susceptibles. En el cromosoma 6 del cerdo se ha identificado una región con 4 loci, los cuales contienen los genes responsables de las variantes de las enzimas 6 fosfogluconato deshidrogenasa y fosfo isomerasa. El sistema del grupo sanguíneo H es determinado por uno de los loci y la sensibilidad al halotano lo es por genes de un locus de esta región, la cual tiene un interés muy particular, debido a que se ha comprobado, una conexión muy estrecha entre ella, con características muy importantes en la carne, como lo es el PSS. De este modo, puede utilizarse el grupo sanguíneo para descubrir cerdos sensibles y portadores a PSS (Blood y col., 1988).

### ***Carne pálida blanda y exudativa***

Esta característica se valora mediante un índice de calidad de carne que combina color, pH a las 24 horas después de muerto y capacidad de retención de agua. Casi todas estas pruebas predicen fácilmente los ejemplos más graves del PSS, pero no son lo bastante precisas para identificar tendencias hacia el empeoramiento, lo cual restringe su valor en los programas de reproducción (Wappler, 2001).

### ***Prueba de contracción por cafeína y halotano***

Se realiza a partir de biopsias musculares de animales sospechosos. Esta técnica es muy usada en humanos para diagnosticar HM. Las muestras de músculo son colocadas en solución salina normal oxigenada y conectadas a un tensiómetro que mide la fuerza de desplazamiento. La tensión isométrica es grabada por un polígrafo durante la exposición a 5% de halotano incrementándose progresivamente la cantidad de cafeína. La concentración de cafeína en 1 gramo, incrementa la tensión. Cuando la concentración de cafeína es menor que 4 mm y el músculo desarrolla más de 0.5 de tensión se expone al halotano considerándose a los cerdos HM susceptibles. Los heterocigotos tienen resultados intermedios (Shen y col., 1992; O' Brien, 1995).

El uso de técnicas del ADN recombinante, como la PCR y los polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) (Fujii y col., 1991) y polimorfismos de conformación de cadena simple (SSCP) (Bauerová y col., 1995), permiten la detección de animales sanos, enfermos y portadores con una seguridad del 100 %. Los análisis de ADN se realizan directamente sobre el individuo del que se desea estudiar, sin posibilidad de error.

**PCR-RFLP:** básicamente el método de diagnóstico desarrollado consiste en la amplificación específica de un fragmento del gen *Ryr1*, que contiene la mutación, mediante la técnica de PCR. Posteriormente se realiza una digestión con enzimas de restricción y se visualizan los resultados mediante electroforesis en gel de agarosa, diferenciándose claramente los tres genotipos (Calvo y col., 1997).

**PCR-SSCP:** a diferencia de PCR-RFLP es un método que no requiere enzima de restricción y gel de agarosa. El costo del diagnóstico se reduce a la mitad, es más fácil y rápido que el método PCR-RFLP. Los fragmentos amplificados son visualizados en una corrida electroforética en un gel de acrilamida a 3 °C (Nakajima y col., 1996).

## ***Biopsia muscular***

Los estudios tanto morfológicos como bioquímicos no aportan nada específico, en cambio los estudios de contracción muscular han permitido identificar pacientes y familiares susceptibles de hipertermia maligna.

El principio de este examen descansa en la medición de la contractura desarrollada por un fascículo muscular, mantenido en un medio a temperatura adecuada y oxigenado y expuesto a concentraciones crecientes de cafeína y halotano. Este test de contracción muscular ha sido estandarizado por los grupos americano y europeo, y es muy distinto al estandarizado por los japoneses quienes miden calcio inducido y calcio liberado en fibras musculares sin membrana celular (Mackenzie, 1991).

Cuadro :4 biopsia muscular



## **Conceptos Actuales:**

La prueba de contractura Cafeina-Halotano es el único estándar de oro.

## **Investigaciones Actuales:**

Uso de las técnicas de resonancia magnética nuclear para determinar el ATP y el creatin fosfato.

## **Genética molecular de la HM:**

Medidas de la concentración del calcio intracelular en células musculares cultivadas. No existe actualmente disponible algún test de diagnóstico simple para el chequeo de la población general (por ejemplo, tests sanguíneos). Pronto estarán disponibles algunos tests genéticos que pueden ser útiles para identificar a algunos pacientes con HM. Debido a que no todos los genes responsables de producir HM han sido identificados, los tests genéticos son útiles sólo en familias con antecedentes de HM. Aún cuando el test genético no muestre que se está en presencia de uno de los genes de HM, aún podría haber algún otro gen no identificado y por lo tanto se podría estar en riesgo para HM. ( MHAUS, 2005).

## **Centros de Biopsia Muscular**

EEUU:

Bethesda, MD

Chicago, IL

Los Angeles, CA

Minneapolis, MN

Philadelphia, PA

Rochester, MN

Sacramento, CA

Winston Salem, NC

Canadá:

Ottawa

Toronto

Europa: Mas de 20

Lejano Oriente: Japón

Australia (2) Nueva Zelanda.

## **Sensibilidad y Especificidad de la Prueba de la Biopsia Muscular**

Sensibilidad: 100%

Especificidad: 80%

Grupo Norteamericano de HM *Asociación para la Hipertermia Maligna de los Estados Unidos (MHAUS)*

Básicamente en el diagnóstico es clínico y está fuertemente relacionado a factores de familiares.

## **Diagnostico Diferencial**

Apareciendo la Hipertermia Maligna en un contexto operatorio, el diagnóstico diferencial es muy limitado.

- Tormenta tiroidea
- Feocromocitoma
- Fiebre post quirúrgica
- Sepsis asociada
- Falla orgánica multisistémica (Miller, 1996).

## **Otras cuestiones**

Muchas enfermedades musculares predisponen a la HM. Ha habido una clara asociación con el núcleo central de la enfermedad. Los casos informados han vinculado también la HM con la Distrofia Muscular formas de Miotonía. (MHAUS, 2005).

## **Tratamiento**

El dantroleno es el único agente disponible clínicamente para el tratamiento específico de la hipertermia maligna (HM). En Europa y Norteamérica, la HM fue la causa más común de muerte directamente atribuible a la anestesia general en los años setenta. La mortalidad oscilaba entre el 70% y el 80%, aún después de la terapia con procaína, el tratamiento de primera elección en esa década. Además del conocimiento de síndrome y el avance en el diagnóstico de la susceptibilidad a la HM por la prueba de la contractura in vitro, la introducción del dantroleno fue predominantemente responsable por la disminución de la mortalidad a menos del 10%. (Miller, 1996).

El Dantrolene es el único tratamiento específico para la HM. El dantrolene sódico disminuye la liberación de calcio desde sus sitios de almacenamiento dentro del músculo (el retículo sarcoplásmico) al acoplarse al canal de calcio de la célula muscular que es el que causa la liberación del Calcio dentro de la célula. Luego de que se inicia la HM, los niveles de calcio intracelular aumentan debido a liberación anormal desde el retículo sarcoplásmico; el dantrolene restaura el balance entre la liberación y la captación. El dantrolene no potencia significativamente el efecto de los relajantes musculares no-depolarizantes ni tampoco interfiere con su reversión (Barton, 1997).

## Historia del dantroleno

El dantroleno fue originalmente sintetizado por Snyder y sus colaboradores en 1967. Se encontró que tenía propiedades relajantes musculares esqueléticas después de la administración intravenosa en animales. Los estudios revelan que estas propiedades relajantes son debidas a la depresión Del acoplamiento de la excitación-contracción. Este proceso complejo permite que los músculos esqueléticos transformen una señal química en la unión neuromuscular en una contracción muscular (MHAUS, 2005).

El dantroleno se usó inicialmente como relajante muscular en el tratamiento de largo plazo de la espasticidad del músculo esquelético. En ciertas crías de cerdos, se observó un síndrome correlacionado con el estrés siendo similar a las Crisis de HM inducidas por la anestesia general en los humanos susceptibles. Sin tratamiento, la mortalidad es cercana al 100%. Ya que la severidad de la amenaza de la vida del síndrome prohíbe estudios controlados con placebos en humanos, los cerdos susceptibles a la hipertermia maligna (SHM) se usaron para investigar la fisiopatología y la terapia de esta condición. La eficacia del dantroleno en el tratamiento y la prevención de la HM in vivo fue observada primero en los cerdos Landrace en 1975. Posteriormente, estos resultados se confirmaron en otras crías de cerdos SHM tales como Poland China y Pietrain. (Miller, 1996).

Los efectos in Vitro del dantroleno para disminuir y prevenir las contracciones inducidas por el halotano en el músculo esquelético en los cerdos SHM, primero se informaron en 1976. Consecuentemente, la hipótesis que siguió fue que la eficacia del tratamiento con dantroleno es el resultado de un efecto directo sobre los músculos esqueléticos. Desde septiembre de 1977 a mayo de 1979, un estudio multicéntrico Norteamericano incluyó 65 hospitales y se llevó a cabo para evaluar la seguridad y la eficacia de la terapia con dantroleno en las crisis de HM en un gran número de pacientes. Este estudio demostró una disminución significativa en la mortalidad de los pacientes con sospecha clínica de HM durante la anestesia. Después de la publicación de estos resultados, el dantroleno se introdujo para el tratamiento clínico de la HM. (MHAUS, 2005).

Después de la administración oral, el 70% de la dosis de dantroleno se absorbe. Se han visto variaciones significativas en las concentraciones plasmáticas, llegando al pico en cerca de 6 horas. En voluntarios saludables concientes, la administración intravenosa de

dantroleno de 2.4 mg/ kg da como resultado una concentración plasmática de 4.2  $\mu$ g/cc que bloquea hasta el 75% de la contracción muscular esquelética<sup>14</sup>. La sensación subjetiva de debilidad muscular fue objetivamente confirmada por una disminución máxima en la fuerza de agarre del 42%. Sin embargo, la parálisis total no se obtuvo con el dantroleno sódico a pesar de la dosis, dicha situación se le atribuye a la pobre solubilidad en agua. Las concentraciones plasmáticas permanecen estables dentro de un rango terapéutico por aproximadamente 5 horas después de la administración. La eliminación plasmática medida con el tiempo de vida media se estima en 12 h. En niños, el perfil farmacocinética es similar, con una vida media de aproximadamente 10 horas (MacLennan, 1992).

. El dantroleno se metaboliza en los microsomas hepáticos a 5-hidroxidantroleno, que de por sí actúa como un relajante muscular esquelético. La reducción de la mitad nitro del anillo bencénico lleva a la formación del aminodantroleno, que se metaboliza a un derivado acetilado reducido de dantroleno. El dantroleno y sus metabolitos son excretados principalmente por vía urinaria y la bilis. El dantroleno tiene similitudes estructurales tanto a la hidantoína como algunos anestésicos Locales pero no tiene propiedades anticonvulsivantes ni anestésicas (MacLennan, 1992).

## **Farmacodinámica**

Los cambios de voltaje en el túbulo en t de la membrana regulan los cambios de conformación en el receptor de la dihidropiridina durante el acoplamiento de la excitación-contracción normal de las fibras musculares esqueléticas. Los receptores de la dihidropiridina actúan como sensores de voltaje que llevan a movimientos de carga intramolecular durante la despolarización. Este fenómeno probablemente resulta en un movimiento del asa intracelular entre los dominios transmembrana II y III de la subunidad alfa-1 del receptor de la dihidropiridina. La subunidad alfa-1.

Y la isoforma 1 (RYR1) del receptor de la ryanodina, el canal mayor de liberación del calcio del retículo sarcoplasma, son socios fisiológicos íntimos. La apertura del RYR1 induce el eflujo de los iones de calcio dentro del mioplasma. subsecuentemente, los iones de calcio activan la contracción muscular por atenuación de la inhibición de la troponina C de las proteínas contráctiles actina y miosina. La relajación se lleva a cabo por un rápido consumo de adenosina trifosfato (ATP) para la transferencia de los iones de calcio dentro del retículo sarcoplasma y se completa cuando la concentración mioplásmica es menor que

el umbral mecánico. El mecanismo patológico preciso por el cual ciertas sustancias disparan la crisis de HM no está completamente entendido. Sin embargo la susceptibilidad a la HM está claramente asociada con un metabolismo del calcio anormal dentro de la fibra del músculo esquelético, muy probablemente causado por un RYR1 alterado en el retículo sarcoplasmático. Se ha demostrado que en los sujetos susceptibles a la HM, el receptor RYR1 muestra una prolongada duración en el estado abierto y así tiene una mayor afinidad a los radioligandos. Esto resulta en un eflujo facilitado de calcio desde el retículo sarcoplásmico en el mioplasma, seguido por una interacción prolongada e intensificada de la actina y la miosina (MHAUS, 2005).

La sintomatología clínica de hipercarbia, hipertermia y acidosis se agrava con la activación de otros procesos metabólicos citoplásmicos dependientes del calcio. La facilitación inicial del metabolismo aeróbico de la célula del músculo esquelético no se puede mantener. El excesivo metabolismo anaeróbico que sigue es la causa de la acidosis láctica y la acumulación de calcio intramitocondrial. Finalmente, el desacople de la fosforilación oxidativa resulta en histólisis. A la fecha, los mecanismos moleculares subyacentes y el modo exacto de la acción del dantroleno han sido incompletamente entendidos (MHAUS, 2005).

No suele emprenderse tratamiento en los síndromes agudos, pero sí se dispone de varios medicamentos para la protección de los cerdos contra la MH inducida por fármacos. En efecto, una combinación de acepromacina y droperidol retardará el comienzo o evitará la aparición de MH inducida por halotano y dantroleno. La necrosis aguda del lomo se trata satisfactoriamente con isopirín y fenilbutazona (Blood y col., 1988).

## **Interacción con drogas**

Mientras el dantroleno por sí mismo no tiene aparentes efectos miocárdicos en los humanos, combinado con verapamil presenta una significativa disminución de la función cardíaca en cerdos y perros. Sin embargo este efecto nunca ha sido descrito en humanos, se debe evitar la administración simultánea de ambas drogas en el manejo de las taquiarritmias cardíacas inducidas por la HM. El dantroleno deprime el acoplamiento de la excitación-contracción sin interferir con la transmisión neuromuscular o las propiedades eléctricas tales como los potenciales de reposo y los potenciales de acción. Sin embargo ya que el dantroleno deprime la fuerza de la contracción muscular esquelética, son de esperar

algunos efectos sinérgicos con drogas que bloquean la transmisión neuromuscular. Una marcada prolongación de la recuperación de la unión neuromuscular se ha informado después del vecuronio en combinación con el dantroleno. Esto puede ser causado por disminución de liberación del transmisor en la unión neuromuscular como un resultado de la liberación atenuada del calcio en los sitios de depósito del calcio en los terminales colinérgicos (MHAUS, 2005).

Las guías del tratamiento de la crisis de HM de la sociedad Alemana de Anestesiología y Cuidado Intensivo Médico recomiendan el siguiente procedimiento: Ante la sospecha de HM se deben retirar inmediato todos los agentes disparadores. Los vaporizadores de los agentes volátiles deben ser removidos de la máquina de anestesia. Los pulmones de los pacientes deben ser ventilados con 100% de oxígeno y el volumen minuto se debe aumentar. La anestesia se debe mantener con opioides y drogas hipnóticas y la relajación muscular debe ser llevar a cabo solamente con bloqueadores musculares no despolarizantes. La cirugía se debe terminar tan pronto como sea posible. Se deben repetir análisis de gases venosos centrales así como electrolitos, creatin kinasa, transaminasas, lactato y mioglobina para confirmar el diagnóstico de HM y así ayudar en su manejo. La preparación rápida del dantroleno y su administración son de la más alta prioridad. La terapia se inicia con un bolo de dantroleno de 2.5 mg/kg y debe ser repetido en intervalos de 5 minutos hasta la normalización del estado hipermetabólico y la desaparición de todos los síntomas de HM. Si se da mas de 20 mg/kg de dantroleno, el diagnóstico se debe cuestionar. La infusión continua de dantroleno a 10 mg/kg/día se debe dar por lo menos 24 horas después de la terapia exitosa inicial (A., Pérez, 1999).

. La terapia de soporte incluye enfriamiento del cuerpo, administración de bicarbonato de sodio, beta bloqueadores o lidocaína en caso de persistir las arritmias cardíacas, y furosemida e infusiones de glucosa e insulina en caso de hipercalcemia, hiperkalemia y mioglobinuria. Después del tratamiento exitoso, el paciente debe ser llevado a una unidad de cuidado intensivo por lo menos 24 horas en caso de recrudescencia del síndrome. El diagnóstico temprano y el tratamiento orientado con las guías son exitosos en la mayoría de los pacientes. Además, se debe enfatizar que la dosis adecuada de dantroleno para tratar el paciente adulto (10 mg/kg) debe estar disponible en cualquier sala de operaciones, incluyendo en las unidades de cirugía ambulatoria. Se ha recomendado la administración

profiláctica de dantroleno antes de la anestesia general libre de disparadores en los pacientes susceptibles a la HM.. En los últimos 30 años una variedad de drogas son sospechosas de tener el potencial disparador. Además, los expertos han recomendado la profilaxis con dantroleno oral. Este régimen profiláctico se comenzó 1-2 días antes de la cirugía con dosis de 4-8 mg/kg/día. La mayoría de los pacientes presentaron una anestesia sin problemas. Sin embargo, la terapia oral no garantiza las concentraciones plasmáticas de dantroleno, y los pacientes pueden sufrir efectos adversos (A., Pérez, 1999).

## **Control**

El control de la enfermedad se basa en la reducción del estrés impuesto sobre los cerdos, manejo apropiado de los animales y selección en contra del alelo mutado.

Recomendaciones propuestas para disminuir la incidencia de muertes por estrés en el transporte.

1. Densidad de animales durante el transporte: aunque es difícil dar recomendaciones precisas sobre la densidad máxima de animales durante el transporte, los trabajos coinciden en que menos de 0.35m<sup>2</sup> por animal es desaconsejable. Algunos autores, recomiendan densidades considerablemente superiores (0.5 - 0.55 m<sup>2</sup> por animal). El diseño del camión es igualmente importante y se deben utilizar sistemas de compartimentación que permitan transportar a los animales en grupos de 6 a 8 animales El Instituto Americano de la Carne (American Meat Institute, 1991) recomendó para cerdos de 90 kg una densidad de 0.32 m<sup>2</sup> en invierno y 0.37 m<sup>2</sup> en verano; y para cerdos de 113 kilos una densidad de 0.40 m<sup>2</sup> en invierno a 0.46 m<sup>2</sup> en verano ( Barton,1997).

2. Temperatura y ventilación: evitar el transporte durante las horas más calurosas del día en verano y asegurar una ventilación adecuada durante el transporte para reducir las muertes y evitar la disminución en la calidad de la carne. Igualmente, la instalación de duchas en los camiones tiene efectos marcadamente positivos (Manteca, 1998). Cuando la temperatura supera los 15 °C se recomienda usar arena o aserrín mojado para mantener frescos a los cerdos. Si pasa de los 23 °C hay que rociarlos con agua antes de embarcarlos en granjas y ferias. En épocas de calor no cubrir el piso con paja. Cuando haya menos de 15 °C se podrá usar paja o aserrín seco (American Meat Institute, 1991).

3. Rampa de carga y descarga de los animales: cuando la carga y descarga de animales se realiza por rampas, estas no deberían tener una inclinación superior al 15 %. Es importante señalar, por otra parte, la conveniencia de diseñar granjas de cerdos, de modo que el desplazamiento de los animales hasta el camión pueda realizarse con la mayor facilidad posible. Finalmente, debe evitarse, en lo posible, el tratamiento brusco a los animales, durante la carga y descarga (Gispert y col., 2000).

4. Alimentación y agua antes y durante el transporte: 12 horas de ayuno son suficientes, aunque trabajos recientes sugieren la posibilidad de que el consumo de una cantidad reducida de pienso, poco antes del transporte, podría tener efectos beneficiosos. Por otra parte, los animales deberían tener acceso al agua hasta inmediatamente antes del transporte. Finalmente, de acuerdo con la legislación de la Comunidad Europea, no deben transcurrir, nunca más de 24 horas sin que los animales sean alimentados y abrevados.

5. Sistema de conducción. Una conducción cuidadosa, que evite cambios súbitos de velocidad y virajes bruscos tienen una considerable influencia positiva desde el punto de vista de reducir las pérdidas económicas como a la hora de aumentar el bienestar de los animales (Manteca, 1998).

6. Puede lograrse el control final del PSS mediante selección genética, seleccionando en contra del alelo mutado, es decir, eliminando animales homocigotos recesivos y heterocigotos. De esta forma la prevalencia de PSS se disminuiría en un 65%, manteniendo las condiciones de manejo anterior a la faena. Se desarrolló una línea de machos Pietrain, libre del gen del estrés, de muy buena calidad de carne, comparado con animales de la misma raza homocigotos recesivos, con doble copia del gen mutante. Esta nueva línea, presenta rendimientos de carne magra y conformación equivalentes a las líneas halotano positivas . Es lógico, pues, considerar el genotipo de los animales cuando se negocia la integración de los eslabones de la cadena productiva. En la actualidad, las empresas de mejora genética prueban la calidad de la canal en sus cruzamientos comerciales (Gispert y col., 2000).

7. Otra norma de selección más conservadora que la anterior plantea la cruce de cerdas madres resistentes a estrés con verracos portadores, para así mantener la musculatura y el porcentaje de magro en las reses porcinas (Calvo y col., 1997).

## Conclusión

La muerte repentina e inesperada de un individuo sano al que se le estaba sometiendo a un procedimiento quirúrgico menor es una tragedia casi incomprensible en esta época de modernos milagros médicos. No existe actualmente disponible algún test diagnóstico simple para el chequeo de la población general (por ejemplo, tests sanguíneos). La biopsia muscular es altamente sensible para la detección de HM y actualmente es el único test válido y definitivo para diagnosticarla en cualquier especie. El progreso de un test genético molecular para susceptibilidad a HM es lento. Por lo tanto, El test de contractura muscular in Vitro sigue siendo el gold Standard para el diagnóstico de HM. A pesar de mas de 25 años de investigación, el dantroleno es aun la única droga disponible para el tratamiento efectivo y específico de las crisis de HM; que además de ser muy costoso es un una droga que caduca en aproximadamente un año o dos, por lo cual no ha tenido mucha difusión su uso; cabe decir que la Hipertermia maligna es puramente genético, no teniendo que ver ni el estrés de la anestesia ni el tipo de intervención que se haga, solo que haya el gen, que lo dispara en conjunto con el anestésico.

## Bibliografía

Acosta Millán Luis (Médico Anestesiólogo), Caso clínico de Hipertermia en maligna en humanos, Uruguay, 2005.

A., Pérez, Romero, J., G. parra Martínez, Manual de analgesia y anestesia en el perro, McGraw-Hill – Interamericana, Madrid, 1999.

American Meat Institute.. Recomendaciones para el manejo de animales en las plantas de faena, Washington, DC, 1991.

Allen GC, Larach MG, Kunselman AR. The Sensitivity and Specificity of the Caffeine-Halothane Contracture Test: A report from the North American Malignant Hyperthermia Registry. *Anesthesiology* 1998; 88: 579-88.  
<http://www.medynet.com/elmedico/biblio/rbcn35.htm> [consulta, 10 de noviembre de 2006]

Blood, D. C., j. A. Henderson, O. M. Radostits, Medicina Veterinaria. Interamericana. México, D.F. 1988, pag. 1352-1356.

Balog EM, Enzmann NR, Gallant EM. Malignant hyperthermia: Fatigue characteristics of skeletal muscle. *Muscle Nerv* 2000;23(2):223-30.

Ball S, Johnson J. The genetics of malignant hyperthermia. *J Med Genet* 1993 p:30:89-90.

Calvo, J. H., R. Osta, E. Garcia-Muro, P. Zaragoza. 1997. Síndrome de estrés porcino: aplicación y ventajas de la PCR para su diagnóstico. *Med. Vet.* 14. 2: 110-113.

Denborough MA, Forster JF, Lovell RR. Anesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth* 1962; 34: 395-6. <http://www.medynet.com/elmedico/biblio/rbcn35.htm>  
[consulta, 15 de octubre de 2006]

Derkay CS, Grundfast KM. Management of Otolaryngic patients susceptible to malignant hyperthermia without dantrolene. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 105: 680-6.

[www.mhaus.org](http://www.mhaus.org). [consulta, 3 de noviembre de 2006]

Fletcher JE, Rosenberg H, Aggarwal M. Comparison of European and North American Malignant Hyperthermia diagnostic protocol outcomes for use in genetic studies.

*Anesthesiology* 1999; 90: 654-61. [www.mhaus.org](http://www.mhaus.org). [consulta, 3 de noviembre de 2006]

Harriman DGF. Malignant Hiperthermia Myopathy: A critical Review. *Br J Anaesth* 1998; 60: 309-16.

Harrison G: Dantrolene - Dynamics and kinetics. *Br. J. Anaesth.* 60, (3): 279-286, 1988.

Harrison G: La Hipertermia maligna porcina. *Int. Anesth. Clin.* 17, (4): 19-47, 1981.

King JO, Denborough MA. Anesthetic-induced malignant hyperpyrexia in children. *J Pediatr* 1973; 83: 37-40.

Kozak-Reiss G, Coursange F. Hyperthermies Malignes. *Encycl Med Chir Anesthesie-Reanimation* 1991; 36412 E10.

Kunst G, Graf BM, Schreiner R, Martin E, Fink RH. Differential Effects of Sevoflurane, Isoflurane and Halothane on Ca<sup>++</sup> release from the sarcoplasmic reticulum of skeletal muscle. *Anesthesiology* 1999; 91: 179-86.

Larach MG, MacLennan DH. How carefull can we phenotype patients suspected of malignant hyperthermia susceptibility? *Anesthesiology* 1999; 90: 645-8.

[http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0301-732X2001000200001&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0301-732X2001000200001&script=sci_arttext) [consulta, 11 de octubre del 2006].

Larach MG. Should we reassess the susceptibility of MH patients *Can J Anaesth* 1997; 44: 685-8. [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0301-732X2001000200001&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0301-732X2001000200001&script=sci_arttext) [consulta, 11 de octubre del 2006].

Levitt RC. Prospects for the diagnosis of malignant susceptibility using molecular genetic approaches. *Anesthesiology* 1992; 76: 1039-48.

Loke J, MacLennan DH. Malignant hyperthermia and central core disease: disorders of Ca<sup>++</sup> release channels. *Am J Med* 1998; 104: 470-86. [www.mhaus.org](http://www.mhaus.org). [consulta, 8 de noviembre de 2006]

Maldonado, en Fisiopatología y tratamiento de la hipotermia en caninos y felinos. *Rev Col Vet Prov Buenos Aires*. 2002, 7 (25), 43-46.

MHAUS. Online 2002. [www.mhaus.org](http://www.mhaus.org). [consulta, 6 de Octubre de 2006]

McLennan DH, Phillips MS. Malignant Hiperthermia. *Science* 1992; 8: 789-94. [www.mhaus.org](http://www.mhaus.org). [consulta, 3 de noviembre de 2006]

McLennan DH. The genetic basis of malignant hyperthermia. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 330-4. [www.mhaus.org](http://www.mhaus.org). [consulta, 3 de noviembre de 2006]

Mackenzie AE, Allen G. A comparison of the caffeine-halothane muscle contracture test with the molecular genetic diagnosis of malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1991; 75: 4-8.

Mathieu A, Bogosian AJ, Ryan JF et al. Recrudescence after survival of an initial episode of malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1979; 51: 454.

McCarthy TV, Healy JM, Heffron JJ, Lehave 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-

Manteca. X. 1998. Bienestar animal. XIX Symposium Anaporc. expoaviga. 265-272.

Miller JB (1999) Hyperthermia and hypothermia. In Textbook of Veterinary Internal Medicine, 5th Ed. (Ettinger SJ, Feldman Eds.). W.B. Saunders Company, pp 6-9.

O' Brien, P. J.. The causative mutation for porcine stress syndrome. *Food Animal*, 1995, .257-269.

Ording H, Ranklev E, Fletcher R. Investigation of malignant Hyperthemia in Denmark and Sweden. *Br J Anaesth* 1984; 56: 1183-90.

Ording H. Incidence of the malignant Hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg* 1985; 64: 700-4.

Rosenberg H, Antognini J. Testing for Malignant Hyperthermia. *Anesthesiology* 2002; 96: 232-7.

Steven MK, Franck C. Malignant Hyperthermia masked by Capnographic Monitoring. *Anesth Analg* 1994; 78: 590.

Sei Y, Brandom BW. Patients with malignant hyperthermia demonstrate an altered calcium, *Science* 1992; 8: 789-94.

Wappler F. Malignant hiperthermia. *European journal of anesthesiology*, 2001, [www.anes.ucla.edu/dept/mh.ht](http://www.anes.ucla.edu/dept/mh.ht) ,[consulta, 5 de Noviembre de 2006].