



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br/rba/index.asp



ARTÍCULO CIENTÍFICO

Hipertermia Maligna en Brasil: Análisis de la Actividad del *Hotline* en 2009

Helga Cristina Almeida da Silva* ¹, Clea dos Santos Almeida ²,
Julio César Mendes Brandão ³, Cleyton Amaral Nogueira e Silva ³,
Mariana Elisa Pinto de Lorenzo ³, Carolina Baeta Neves Duarte Ferreira ³,
André Hosoi Resende ³, Sara Rocha Barreira ³, Priscilla Antunes de Almeida ³,
Leonardo Henrique Cunha Ferraro ³, Alexandre Takeda ³, Kátia Ferreira de Oliveira ³,
Talitha Gonçalves Lelis ³, Alexandre Hortense ⁴, Marcelo Vaz Perez ⁵, Beny Schmidt ⁶,
Acary Souza Bulle Oliveira ⁶, José Luiz Gomes do Amaral ⁷

1. Médica, Doctora, Profesora, Orientadora del Postgrado; Asignatura de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos, Escuela Paulista de Medicina, Universidad Federal de São Paulo (Unifesp)

2. Enfermería; realizando el Máster; Asignatura de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos, Escuela Paulista de Medicina, Unifesp

3. Médico; Asignatura de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos, Escuela Paulista de Medicina, Unifesp

4. Médico, Magister, Asignatura de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos, Escuela Paulista de Medicina, Unifesp

5. Médico, Doctor; Asignatura de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos, Escuela Paulista de Medicina, Unifesp

6. Médico, Doctor; Sector de Enfermedades Neuromusculares; Asignatura de Neurología, Escuela Paulista de Medicina, Unifesp

7. Médico, Doctor, Profesor; Profesor Titular; Asignatura de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos, Escuela Paulista de Medicina, Unifesp

Recibido del Centro de Estudio, Diagnóstico e Investigación de Hipertermia Maligna (Cedhima); Asignatura de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos; Escuela Paulista de Medicina, Universidad Federal de São Paulo (Unifesp), Brasil.

Artículo sometido el 22 de agosto de 2011. Aprobado para su publicación el 12 de marzo de 2012.

Descriptores:

ANESTÉSICOS:
efectos adverso;
COMPLICACIONES,
Intraoperatorias;
Hipertermia Maligna;
Sistemas Telefónicos,
Notificación de
Reacciones Adversas
a Medicamentos.

Resumen

Justificativa y objetivos: La Hipertermia Maligna (HM) es una enfermedad farmacogenética, con una reacción hipermetabólica anormal a los anestésicos halogenados y/o relajantes musculares despolarizantes. Desde 1991 existe un servicio *hotline* de atención telefónica para la HM en Brasil a disposición las 24 horas del día en São Paulo. Este artículo analiza la actividad del servicio brasileño de *hotline* para la HM en el 2009.

Métodos: Análisis prospectivo de todas las llamadas telefónicas realizadas al servicio brasileño de *hotline* para la HM, desde enero a diciembre de 2009.

Resultados: Se recibieron 22 llamadas; 21 provenientes del Sur y Sudeste de Brasil y una del Norte. Quince eran solicitudes de informaciones generales sobre la HM. Siete fueron sobre sospechas de crisis agudas de HM, de las cuales dos no fueron consideradas como HM. En las cinco crisis

* Correspondencia para: Rua Napoleão de Barros, 715/5º andar
Vila Clementino 04024-002 - São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: halsilva@uol.com.br

compatibles con la HM, todos los pacientes recibieron anestésicos inhalatorios halogenados (2 isoflurano, 3 sevoflurano) y uno también usó succinilcolina. Había cuatro hombres y una mujer, con un promedio de edad de 18 años (2-27). Los problemas descritos en las cinco crisis de HM: taquicardia (cinco), aumento del gas carbónico espirado (cuatro), hipertermia (tres), acidemia (uno), rabdomiólisis (uno) y mioglobinuria (uno). Un paciente recibió dantrolene. Todos los cinco pacientes con crisis de HM recibieron acompañamiento en la unidad de cuidados intensivos y se recuperaron sin secuelas. La susceptibilidad a la HM fue posteriormente confirmada en dos pacientes por medio del test de la contractura muscular *in vitro*.

Conclusiones: El número de llamadas por año al servicio brasileño de *hotline* para la HM todavía es pequeño. Las características de las crisis fueron similares a las descritas en otros países. Es necesario aumentar el conocimiento que se tiene sobre la HM en Brasil.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

Introducción

La hipertermia maligna (HM) es una enfermedad farmacogenética y autosómica dominante, caracterizada por la reacción hipermetabólica anormal a los agentes anestésicos inhalatorios del grupo del halogenados y a los relajantes musculares despolarizantes, como la succinilcolina¹. Las crisis típicas vienen acompañadas de taquicardia, taquipnea, hipercarbia, rigidez muscular, hipertermia, acidosis metabólica y rabdomiólisis; sin embargo, existe una gran variabilidad clínica, habiendo formas fulminantes, con desaparición de los rasgos característicos, atípicas e incluso el espasmo de masetero aislado^{1,2}. La HM también presenta una variabilidad genética, en la cual aproximadamente entre un 50% a 70% de los casos están conectados a mutaciones en el gen del receptor rianodina (canal de liberación de calcio a partir del retículo sarcoplasmático para el citoplasma de la fibra muscular); pero ya han sido descritas mutaciones en otros genes relacionados con el metabolismo del calcio, como el gene del receptor dihidropiridina^{3,4}. La HM fue descrita por primera vez en 1960 y ocurre en una frecuencia de hasta 1:10.000 anestésias generales en niños y 1:50.000 anestésias generales en adultos². El primer relato de HM en Brasil fue publicado en 1975, durante una anestesia con halotano, pero no hay datos sobre la real incidencia de la HM en Brasil, que es un país continental con 190 millones de habitantes⁵. Considerando la cifra de 3.890.755 de anestésias realizadas en el Sistema Único de Sanidad (SUS) en el año 2009, y la frecuencia de una crisis de HM a cada 50.000 anestésias generales realizadas en los adultos, sería lógico tener por lo menos 77 relatos de crisis de HM en ese período⁶.

En 1991 se creó un servicio de atención telefónica para la HM en Brasil, disponible 24 horas por día, llamado *Hotline* (+55-11-55759873). El servicio brasileño de *hotline* para HM está en la ciudad de São Paulo en el Hospital São Paulo, que pertenece a la Escuela Paulista de Medicina, Universidad Federal de São Paulo (EPM/Unifesp)⁷. Entre 1991 y 2008 las llamadas al *hotline* de HM fueron dirigidas al Sector de Cuidados Intensivos Quirúrgicos y respondidas por el equipo de Cuidados Intensivos, con el soporte de supervisores en HM. Desde 2009 las llamadas se redistribuyen a un grupo formado por dos supervisores que también son investigadores especializados en HM (HCAS - neurólogo y JLGA, anestesiólogo), y ocho médicos. Los médicos recibieron

una capacitación en un curso intensivo sobre HM, con informaciones teóricas y prácticas. La capacitación incluye la el aprendizaje de la disolución del dantrolene y el test diagnóstico para la susceptibilidad a la HM por medio del estudio de la contractura muscular *in vitro* (IVCT - *in vitro contracture test*) en respuesta al halotano y a la cafeína, que está disponible en el Centro de Estudio, Diagnóstico e Investigación de la Hipertermia Maligna (Cedhima) del Hospital São Paulo (EPM/Unifesp).

El objetivo del presente relato es analizar la actividad del servicio brasileño de *hotline* para la HM en el año 2009.

Material y métodos

El presente estudio fue un estudio observacional, analítico y prospectivo. El material primario constó de las fichas de atención del servicio brasileño de *hotline* para HM en 2009. Esas fichas poseen los siguientes campos: datos de identificación de quien consulta, local de la llamada (ciudad, estado, servicio hospitalario o residencia), teléfono para devolver la llamada, descripción del motivo de la llamada, solución propuesta, identificación de la persona que hace la consulta y la fecha. Cada ficha se analizó por dos investigadores independientes para su clasificación. Inicialmente fueron hechas la categorización y la tabulación de los datos referentes al local de la llamada, a la persona que hace la consulta, a la descripción del motivo de la llamada y a la solución propuesta. Para las fichas en las cuales el motivo de la llamada fue una sospecha de crisis de HM, se usó la escala clínica para graduación de la probabilidad de HM descrita por Larach y col.⁸ Esa escala no debe ser usada para realizar el diagnóstico de la susceptibilidad a la HM, pero sí que sirve para clasificar clínicamente la gravedad de las crisis presentadas. En esa escala de 1 a 6 (de casi incompatible a casi seguro), episodios sospechosos de HM se clasifican según el número de puntos obtenidos al analizar las siguientes variables: rigidez muscular, rabdomiólisis, hipertermia, alteración cardíaca, alteraciones ácido-básicas y respuesta al tratamiento con dantrolene⁸.

El material secundario de estudio eran las historias clínicas de los pacientes que, después de haber sido notificados al servicio brasileño de *hotline* para la HM en 2009, fueron derivados para su evaluación e investigación en el Cedhima y dieron su consentimiento informado (CEP 0970/08). Los datos recolectados de las historias clínicas fueron

los demográficos, antecedentes (personales, familiares y epidemiológicos), lo quejidos actuales, el examen físico general, el examen neurológico y los exámenes laboratoriales, incluyendo el estudio anatomopatológico muscular con histoquímica y el test de contractura muscular *in vitro* en respuesta al halotano y a la cafeína. El estudio anatomopatológico muscular incluyó las siguientes coloraciones y reacciones: hematoxilina-eosina; ácido periódico de Schiff (PAS); tricrómico de Gomori modificado; Sudan black B; succinato-desidrogenasa (SDH); oxidasa del citocromo C (Cox); nicotinamida-adenina-dinucleótido-desidrogenasa tetrazolium reductasa (NADH); y adenosina-trifosfatasa (ATPasa) ácida (pH 4,3) y alcalina (pH 9,4), conforme a la metodología descrita por Dubowitz ⁹.

El test de la contractura muscular *in vitro* en respuesta al halotano y a la cafeína, se hizo secundando el protocolo del Grupo Europeo de Hipertermia Maligna (www.emhg.org) ¹⁰. Después de la biopsia, cuatro fragmentos del músculo vasto lateral de 0,5x2 cm son colocados inmediatamente en una solución carboxigenada de Krebs-Ringer y disecados en fragmentos más finos (2-3 mm) bajo lupa (Olympus, EUA). A continuación, cada fragmento se fija en un electrodo de plata en una de las extremidades y en un transductor eléctrico en la otra (transductor Narco Bio Systems, International Biomedical, EUA). Los test se hacen en cubetas calentadas a 37°C por agua circulante controlada por termostato (*Mecânica Castro Saraiva, Brasil*) y el interior de las cubetas se rellena con una solución de Krebs-Ringer y se oxigena continuamente con carbógeno. Cada fragmento se estimula continuamente con impulsos eléctricos supramáximos de 1 ms y una frecuencia de 0,2 Hz (estimulador Boeck). El grado de contracción del músculo durante todo el test va siendo acompañado en tiempo real, detectado por un transductor eléctrico acoplado a una computadora IBM 486, usando un amplificador/transformador analógico-digital y un programa de adquisición de datos biológicos AQDados (Links, Brasil). Por lo menos cuatro test se hacen a cada paciente: dos con cafeína y dos con halotano. Para el test de cafeína, se usan concentraciones de 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 3,0; 4,0 y 32,0 mMol.L⁻¹. Para el test de halotano, se usan concentraciones de 0,5; 1,0; 2,0 y 3,0%. El resultado de los test sería considerado el umbral, que es la menor concentración de cafeína y halotano generando un aumento mínimo de 0,2 g de la tensión basal.

Según los resultados de los test, los pacientes se clasificarán en tres grupos:

- Grupo susceptible a la hipertermia maligna (MHS): umbral a la cafeína obtenido a una concentración de 2,0 mMol o menos y umbral al halotano de 2,0% o menos.
- Grupo no susceptible a la hipertermia maligna (MHN): umbral a la cafeína obtenido a una concentración de 3,0 mMol o más y umbral al halotano de 3,0% o más.
- Grupo de equivocación para la hipertermia maligna (MHE): los otros resultados se consideran como una equivocación. Los pacientes MHE, desde el punto de vista práctico, son considerados también susceptibles a la HM.

Resultados

En 2009 el servicio brasileño de *hotline* para HM recibió 22 llamadas, siendo que 21 provenían de la Región Sul-Sudeste y una de la región Norte (Estado de Pará). Todas las 17 llamadas de la Región Sudeste se originaron del Estado de São Paulo. Las cuatro llamadas de la Región Sur se originaron del estado de Paraná (tres) y de Rio Grande do Sul (una).

Entre las 22 llamadas, 15 eran solicitudes de informaciones generales sobre la HM y siete eran sospechas de crisis agudas de HM. Las informaciones generales eran referentes a cómo adquirir el dantrolene (cuatro), cómo realizar la investigación para la susceptibilidad a la HM (tres) y cómo obtener información complementaria sobre la enfermedad HM (ocho). Para esas informaciones generales, las soluciones propuestas fueron, respectivamente, contactar con el servicio de atención al cliente (SAC) del laboratorio que vende el dantrolene en Brasil (Cristália: +55-11-0800 7011918), buscar el ambulatorio de HM para la cita de la consulta (teléfono +55-11-55719667) y consultar la sección de HM del Cedhima en la Pagina Web: www.anestesiologia.unifesp.br. Las informaciones complementarias sobre la enfermedad HM solicitadas por las ocho personas que consultaban fueron las siguientes: cómo montar un kit de HM hospitalario; quién puede tener HM; cuál es la anestesia segura para HM; dónde encontrar bibliografía sobre HM para el trabajo escolar y finalmente, si el halotano exhalado por un perro después de la cirugía podría ser peligroso para el individuo que es susceptible a la HM. Las tres primeras informaciones estaban disponibles en la sección de HM del Cedhima; pero para la cuarta información se orientó inicialmente a mantener al animal en la clínica veterinaria durante el postoperatorio. Posteriormente se procedió a la consulta a la MHAUS (*Malignant Hyperthermia Association of the United States*: www.mhaus.org.br) y se sugirió continuar con la recomendación del consenso de la MHAUS en cuanto a la falta de riesgo, para susceptibles a la HM, ligado al anestésico residual en el aire del quirófano, siempre que exista la ventilación necesaria. La Tabla 1 nos muestra la distribución de las llamadas por característica de quien consulta.

Entre los siete casos con sospecha de crisis aguda de HM, tres llamadas eran del hospital donde está el servicio brasileño de *hotline* para HM; posteriormente, dos de esos pacientes fueron investigados y tuvieron la confirmación de la susceptibilidad a la HM. Considerando el número de 16.865 anestесias que se hicieron en el Hospital São Paulo (EPM/Unifesp) en el 2009 (incluyendo anestесias para cirugías y procedimientos diagnósticos), la presencia de dos crisis de HM indicaría, en ese servicio, la frecuencia de HM de 1,1:10.000 anestесias. De ellas, 8.906 fueron anestесias generales, lo que implicaría una frecuencia de 2,2 crisis de HM para cada 10.000 anestесias generales en ese servicio.

Considerando los siete pacientes con sospecha de crisis de HM, después del análisis del historial y de los exámenes posteriores solicitados, en dos de ellos las crisis no fueron consideradas como HM. Uno de los pacientes no había usado agentes desencadenantes (ni halogenados ni succinilcolina) y posteriormente el evento se diagnosticó como reacción al fentanil. El otro paciente tuvo hipertermia postoperatoria y fue diagnosticada la sepsis.

Tabla 1 Característica de quien consulta.

Característica de quien consulta	Número (%)
Anestesiólogo	8 (36%)
Intensivista	1 (4,5%)
Ortopédico	1 (4,5%)
Médico (a) (especialidad no especificada)	2 (9%)
Enfermero (a)	1 (4,5%)
Farmacéutico (a)	4 (18%)
Alumno de pregrado (medicina)	1 (4,5%)
Paciente	3 (14%)
Ignorada	1 (4,5%)
Total	22

Con relación a los cinco pacientes cuya crisis fue considerada compatible con la HM, todos habían sido anestesiados con halogenados (2 isoflurano, 3 sevoflurano) y en un también había sido administrada la succinilcolina. Ese grupo estaba compuesto por cuatro hombres y una mujer, con un promedio de edad de 18 años (variación de 2-27). Las cirugías realizadas fueron de las áreas ortopédica (una), otorrinolaringológica (una), gastrointestinal (dos) y torácica (una). Los problemas descritos en esos cinco pacientes durante la crisis de HM fueron, en orden de frecuencia: taquicardia (cinco pacientes: promedio de 130 lpm, variación de 120-140 lpm); aumento del gas carbónico espirado (cuatro pacientes: promedio de 70 mm Hg, variación de 52-96 mm Hg); hipertermia (tres pacientes: promedio de 39,5°C, variación de 39 a 40°C); acidemia (un paciente: pH 7,22); rabiomíolisis (dos pacientes: CPK 4.701-27.037 U.L⁻¹) y coluria (un paciente). Considerando la escala clínica para la graduación de la probabilidad de HM⁸, esas cinco crisis de HM relacionadas tuvieron un promedio de puntaje de 28 puntos (variación de 18-43). La Tabla 2 presenta la escala clínica para la graduación de la probabilidad de HM⁸ versus anestésicos usados en cinco pacientes brasileños.

En dos de los pacientes cuyas crisis fueron consideradas compatibles con HM posteriormente se les recordó a los familiares que ya habían ocurrido decesos durante la anestesia en otros miembros de la familia.

La orientación para los eventos compatibles con la HM se hizo a tono con la característica de la crisis informada y el protocolo de tratamiento estándar^{1,2}. En cuatro pacientes la crisis de HM cesó con la suspensión del agente desencadenante halogenado y se tomaron medidas como el enfriamiento (dos pacientes) y la hiperventilación con oxígeno al 100% (dos pacientes); en un paciente (número 3) se administró el dantrolene. Los cinco pacientes fueron acompañados en la UCI y se recuperaron sin secuelas; dos de ellos fueron derivados para una evaluación y una investigación en el Cedhima (pacientes 2 y 4) lo que será descrito pormenorizadamente a continuación.

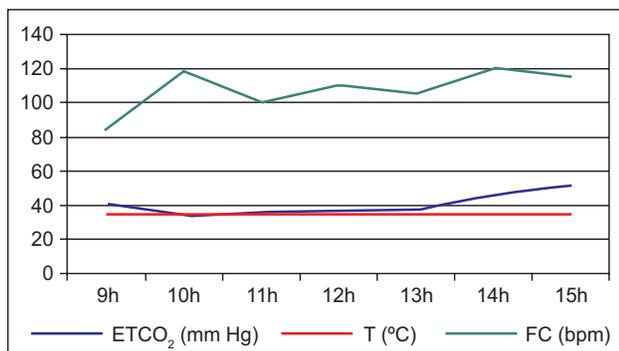
Paciente 2: masculino, 27 años, estado físico ASA I, con historial previo de masa tumoral en el muslo izquierdo, cuya biopsia diagnosticó sarcoma alveolar. El paciente recibió cuatro ciclos de quimioterapia (ifosfamida y doxorubicina), habiendo terminado hacía 10 meses y siendo necesario posteriormente, la amputación del miembro inferior izquierdo. En la evolución, fue diagnosticada una metástasis pulmonar, siendo realizada la metastasectomía pulmonar derecha hacía cuatro meses. Ambas cirugías previas fueron hechas bajo anestesia general balanceada combinada sin intercurencias, siendo que el halogenado usado en ambas cirugías fue el isoflurano.

A continuación, se indicó una nueva metastasectomía pulmonar, pero ahora en el lado izquierdo, con anestesia general balanceada combinada. Fueron administrados midazolam, fentanil, propofol y atracurio en la inducción; el mantenimiento se hizo con isoflurano (hasta 1 CAM), además de la anestesia epidural. Después de la inducción, el paciente evolucionó y persistió con taquicardia sinusal inexplicada, normotermia y CO₂ espirado máximo de 52 mm Hg (Figura 1). En el postoperatorio (PO), el paciente tuvo mialgia difusa y coluria. Se dosificó la cratinofosfoquinasa (CPK) sérica al tercer día del PO y se encontró el valor de 27.037 U.L⁻¹ (valor normal de 190 U.L⁻¹), siendo cavilada la hipótesis de rabiomíolisis postoperatoria por HM. El paciente evolucionó sin otras intercurencias, recibió alta de la UCI al sexto día y se le mantuvo informado sobre la sospecha de susceptibilidad a la HM. Posteriormente se le derivó al ambulatorio del Cedhima.

En la evaluación ambulatorial, el paciente presentaba al examen físico y neurológico, hallazgos de disminución del ruido vesicular en la base del hemitórax izquierdo y amputación del miembro inferior izquierdo a la altura del muslo. El valor de CPK era de 258 U.L⁻¹. Después de cuatro meses de su alta, el paciente se sometió a la biopsia del

Tabla 2 Puntaje en la Escala Clínica para la Graduación de la Probabilidad de HM⁸ versus Anestésicos Usados en Cinco Pacientes Brasileños.

Puntuación	Probabilidad teórica	Riesgo teórico de HM	Nº pacientes brasileños y puntaje	Anestésico desencadenante
0	Casi imposible	1	0	
3 a 9	Improbable	2	0	
10 a 19	Algo menos que probable	3	Paciente 1: 18	Sevoflurano
			Paciente 2: 18	Isoflurano
20 a 34	Algo más que probable	4	Paciente 3: 28	Sevoflurano más succinilcolina
			Paciente 4: 33	Isoflurano
35 a 49	Bastante probable	5	Paciente 5: 43	Sevoflurano
50 o +	Casi seguro	6	0	



ETCO₂: gas carbónico espirado; mm Hg: milímetros de mercurio; T: temperatura; °C: grados centígrados; FC: frecuencia cardíaca; lpm: latidos por minuto; h: horas.

Figura 1 Paciente 2: ETCO₂, Temperatura y Frecuencia Cardíaca en el Intraoperatorio.

músculo vasto lateral derecho para la realización del test de contractura muscular *in vitro* en respuesta al halotano y a la cafeína. Hubo contractura en dos test con halotano (0,24 g y 0,48 g, en la concentración de 2%), compatible con el resultado positivo, indicativo de susceptibilidad a la HM. El estudio anatomopatológico del músculo esquelético mostró una discreta proliferación mitocondrial subsarcolemal. Desde la crisis de HM el paciente ya había sido sometido a dos metastasectomías pulmonares bajo anestesia venosa total sin intercurencias.

Paciente 4: sexo femenino, 23 años, estado físico ASA I, con un historial previo de luxación crónica de rótula izquierda desde los 11 años después de caerse. La paciente había sido sometida a tres cirugías previas, todas del lado izquierdo, sin intercurencias: osteotomía varizante, pseudoartrodesis fémuro-distal y reconstrucción rótulo-femoral medial. En la evaluación preanestésica, la paciente negó tener antecedentes familiares significativos.

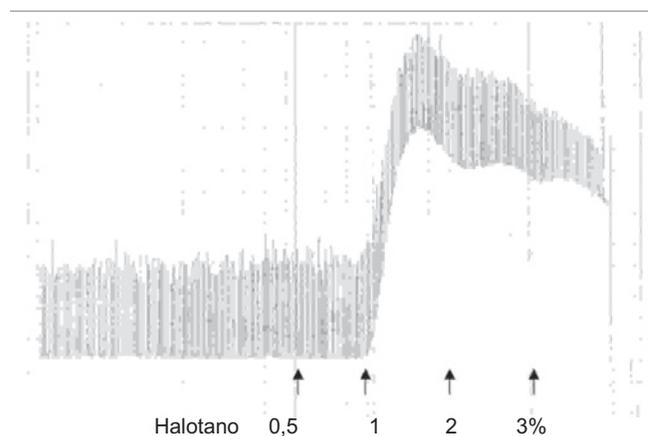
A continuación, la paciente fue ingresada para la revisión de osteosíntesis de fémur izquierdo, y se escogió la anestesia general en vista del tiempo previsto para el procedimiento. Inicialmente se intentó la realización de la anestesia epidural concomitante, sin embargo, en función de la punción inadvertida de la dura madre, ese procedimiento se dejó de lado. En la inducción de la anestesia general se usaron la sufentanila, el propofol y el pancuronio. Para el mantenimiento de la anestesia se usaron el isoflurano y la sufentanila. Después de cuatro horas de operación sin intercurencias, se observó, sin motivos quirúrgicos aparentes, una elevación de los niveles capnométricos (hasta 66 mm Hg, comprobado con la hemogasometría arterial, que arrojó también una acidosis respiratoria), taquicardia (121 lpm) y una elevación de la temperatura (basal: 36°C; máxima alcanzada: 40°C; sensor de temperatura intraesofágica). Fue entonces que el anestesiólogo pensó en la hipótesis diagnóstica de la hipertermia maligna, siendo implementadas las medidas preconizadas^{1,2,7}. El equipo de cirugía fue avisado de la sospecha diagnóstica, siendo modificada la anestesia de mantenimiento para exclusivamente venosa (inyección continua de propofol en una bomba de infusión y opioide fentanilo cuando fuere necesario). Además, se

inició la infusión de salina resfriada y la hiperventilación con oxígeno al 100%, con una mejoría en pocos minutos después de haber aplicado las mencionadas medidas. Después de finalizado el procedimiento quirúrgico y la extubación sin intercurencias en quirófano, la paciente fue derivada para la UCI por 48 horas. La CPK tuvo una elevación progresiva desde la operación, con un máximo de 4.701 U.L⁻¹, después de dos días del procedimiento, pero volvió paulatinamente a los valores basales. La paciente recibió el alta al sexto día después del procedimiento, asintomática, y se le informó sobre la sospecha de susceptibilidad a la HM, siendo derivada al ambulatorio del Cedhima.

En la evaluación ambulatorial, la paciente refirió un historial adicional de intolerancia al esfuerzo con calambres, además de un pie jorobado congénito. Había relato de varias alteraciones en la familia: hijo con hernia inguinal; padre con *pectus carinatum*, pie jorobado congénito, y luxación crónica de la rótula; tía y abuela paternas con luxación crónica de rótula; primo de primer grado fallecido durante la cirugía. La paciente tenía, al examen físico y neurológico, un cuello ortó, ptosis palpebral bilateral y paladar arqueado. La CPK sérica de reposo había aumentado (1.061 U.L⁻¹). Después de tres meses del alta, la paciente se sometió a la biopsia del músculo vasto lateral derecho para la realización del test de contractura muscular *in vitro* en respuesta al halotano y a la cafeína. Se verificó una contractura en dos test con halotano (3,6 g y 1,56 g, en la concentración de 2%; Figura 2) y dos test con cafeína (2,92 g y 1,2 g, en la concentración de 2 mMol; Figura 3) compatibles con el resultado positivo, indicativo de susceptibilidad a la HM. El estudio anatomopatológico del músculo esquelético arrojó fibras esparcidas con alteraciones variadas, como necrosis, hipertrofia, centralización o segmentación.

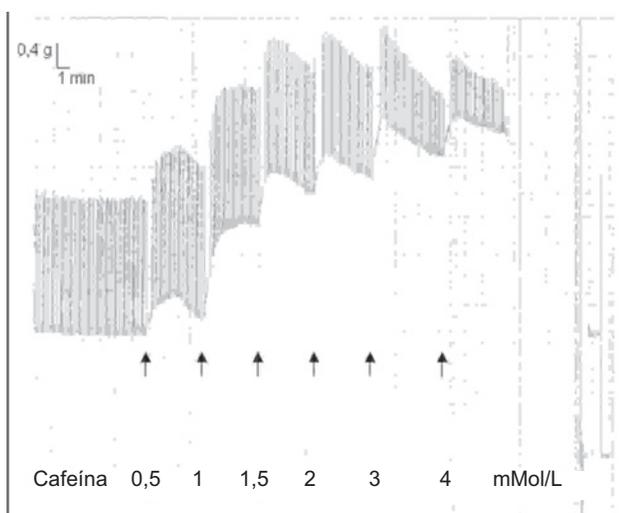
Discusión

Las llamadas al *hotline* de HM fueron en su mayoría originadas en la Región Sudeste y dentro de ella en el Estado de São Paulo. Esa constatación puede ser por el hecho de que el



%; porcentaje. Las flechas indican el momento en que el fármaco se añadió.

Figura 2 Test de Contractura Muscular *in vitro* en Respuesta al Halotano (paciente 4).



g: gramo; min: minuto; mMol.L⁻¹: milimoles por litro. Las flechas indican el momento en que el fármaco se añadió.

Figura 3 Test de Contractura Muscular *in vitro* en Respuesta a la Cafeína (paciente 4).

servicio de *hotline* de la HM queda en la ciudad de São Paulo y además, porque hay en el estado una legislación específica para la HM, que obliga la notificación de las crisis y la disponibilidad del dantrolene¹¹⁻¹⁴. Por otro lado, la ausencia de llamadas de los estados de Rio de Janeiro y de Santa Catarina, podría ser explicada por la centralización en los servicios ligados a la HM en esos estados, respectivamente en la Universidad Federal de Rio de Janeiro y en la Universidad Federal de Santa Catarina¹⁻⁷.

Sin embargo, es más difícil la explicación para la falta de llamadas de las regiones Nordeste y Centro-Oeste y de los estados de Minas Gerais y Espírito Santo, como también de solamente una llamada hecha desde la Región Norte. Es posible que con el aumento del nivel de sospechas, se hagan más diagnósticos de HM, como ocurrió en el servicio que ampara al *hotline* de HM. Antes se creía que la HM sería exclusiva de los pacientes blancos, pero se comprobó su equivocación, con la descripción de crisis de HM en pacientes negros, orientales e indígenas¹⁵⁻¹⁷. En Brasil, la impresión inicial de que el rasgo genético de HM estaría concentrado en descendientes de europeos en el sur del país, también ha venido siendo desmentida por estudios genéticos, como la descripción de un paciente proveniente de Minas Gerais y que era heterocigoto compuesto, o sea, un individuo con dos mutaciones diferentes en el receptor rianodina, cada una de ellas heredada de uno de los padres no consanguíneos¹⁸. Tal hallazgo del trabajo de Kossugue y col.¹⁸ está de acuerdo con las estimaciones de la frecuencia de portadores de mutación en el gen rianodina, que podría llegar hasta las 1:2.000 personas¹⁹. Esa prevalencia sería mucho mayor que la frecuencia estimada para la crisis de HM, explicada por el hecho de que muchos portadores de mutación nunca son anestesiados con fármacos desencadenantes e incluso cuando quedan expuestos, puede ser que no desarrollen la crisis, como se dio en el paciente 2 del presente relato²⁰.

Gran parte de las llamadas se refería al pedido de información, hecho comprensible por la rareza de la HM, con características de enfermedad huérfana. Las enfermedades huérfanas son raras y afectan a un pequeño número de individuos y no tienen tratamiento que estimule el interés de inversiones de la industria de diagnóstico y terapéutica²¹.

Con relación específicamente a las cuestiones sobre el dantrolene, en Brasil todavía tenemos la Resolución del Consejo Federal de Medicina (CFM 1.802/2006) que incluye el dantrolene en la lista de “fármacos que obligatoriamente deben estar disponibles en el ambiente donde se realiza cualquier anestesia”²². Considerando a un individuo de 70 kg y la dosis de ataque de dantrolene de 2,5 mg.kg⁻¹, harían falta nueve frascos de 20 mg.kg⁻¹ de dantrolene para el primer bolo; considerando que los bolos se repiten hasta el control de la crisis de HM y que hasta 10 mg.kg⁻¹ (cuatro bolos) pueden ser necesarios para controlar una crisis, se llega hasta 36 frascos de dantrolene que deberían permanecer en almacén. Ese almacenaje debe de estar a disposición inmediatamente para el anestesiólogo, porque el tiempo para diluir el dantrolene puede llegar a cuatro minutos por frasco y ya ha quedado demostrado que la mortalidad aumenta cuando la primera dosis del dantrolene se administra después de 30 minutos de haberse iniciado la crisis^{23,24}. Además, es necesario tener opciones para obtener el dantrolene adicional de forma rápida, en vista de la eventualidad de que sea necesario usar más que 10 mg.kg⁻¹ de dantrolene para controlar una crisis de HM, de la necesidad de continuar el tratamiento por 24 a 48 horas y de la posibilidad creciente de pacientes con sobrepeso.

El diagnóstico diferencial de HM incluye condiciones variadas que pueden conllevar a la hipercarbia (problemas en el circuito de ventilación), al hipermetabolismo (feocromocitoma, crisis tireotóxica, intoxicación exógena por salicatos) y/o a la hipertermia (calentamiento iatrogénico del paciente, sepsis). A pesar de que la HM pueda ocurrir en el postoperatorio, es improbable que la fiebre aislada sea HM²⁵. Otra causa de la exclusión del diagnóstico de HM en las llamadas al *hotline* en 2009, fue una reacción caracterizada por rigidez muscular aislada después del uso de opiode, evento raro, asociado a altas dosis y que ocurre en la inducción o en la recuperación y que puede presentar una mejoría después del bloqueo neuromuscular o naloxone²⁶.

Con relación a la presentación de la crisis de HM en nuestro medio, se verifica una similitud con el registrado en otros países. Los halogenados involucrados fueron el sevoflurano y el isoflurano. Recordemos que todos los halogenados pueden provocar HM, incluso cuando el paciente no ha recibido la succinilcolina²⁷. Hubo un predominio nítido de hombres (80%), como también de pacientes jóvenes, de forma similar a la reciente revisión de Larach y col.²⁴, que refiere un 74,8% de hombres con un promedio de edad de 22 años. La mayor frecuencia de crisis en hombres en una enfermedad que tiene una herencia autosómica dominante (o sea, no vinculada al sexo), ha sido explicada por la mayor masa muscular en el sexo masculino. Ya la mayor frecuencia en jóvenes sería correlacionada a un mayor uso de halogenados en esa población.

La taquicardia inexplicada y la hipercarbia fueron las presentaciones más comunes en la presente serie de casos, mientras que el aumento de la temperatura y la acidosis no siempre ocurrieron, como también la rabdomiólisis que puede variar ampliamente²⁴.

Es importante remarcar que en dos familias del presente relato había antecedentes de problemas anestésicos que no fueron transmitidos al anestesista antes del procedimiento, lo que refuerza la importancia de una exhaustiva investigación de cualesquiera antecedentes sugestivos en la evaluación del preoperatorio.

El hecho de que los cinco pacientes con crisis compatible con la HM hayan presentado una buena evolución, incluso solamente uno de ellos que recibió el dantrolene, no es algo común y no puede ser considerado como una representación de la realidad en Brasil, ya que la notificación al *hotline* es un proceso voluntario. En los Estados Unidos, donde la frecuencia de las crisis de HM ha venido aumentando, las tasas de mortalidad por HM varían entre 1,4% y un 22%, incluso con todo el tratamiento disponible²⁸⁻³⁰.

La ausencia de uso de dantrolene en algunos relatos puede estar asociada con la dificultad de la obtención del medicamento en algunas regiones o con la mejoría instantánea de crisis frustas con la retirada de los halogenados. Sin embargo, los pacientes que no reciben el dantrolene, incluso que no tengan una parada cardíaca, corren el riesgo de tener complicaciones como la insuficiencia hepática o mialgia con rabdomiólisis, como sucedió con el paciente 2 del presente relato²⁴.

Con relación a las situaciones clínicas asociadas con la susceptibilidad a la HM, varios autores han citado las alteraciones osteo-articulares (luxación crónica, pie jorobado), los dismorfismos (hendidura palatina, ptosis palpebral, estrabismo) y miopatías (miopatía del blanco central o *central core disease*). La paciente 4 del presente relato ilustra muy bien esa asociación con un historial de múltiples dismorfismos y alteraciones osteo-articulares presentes a lo largo de cuatro generaciones^{1,7,17}.

Conclusiones

Al considerar Brasil como un todo, el número de llamadas al *hotline* de HM todavía es pequeño para el período de un año y sabemos que existe una gran concentración en la Región Sudeste. Por otra parte, la frecuencia de llamadas fue proporcionalmente bastante mayor en el hospital donde queda el *hotline* de HM, probablemente debido a los programas de educación continuada que se desarrollan allí. Es necesario aumentar el conocimiento que se tiene sobre la HM en Brasil, junto con las acciones ya implementadas (inclusión periódica del tema de la HM en las citas de anestesiología, producción de material de actualización, como libro y directrices brasileñas de HM, y el desarrollo de una Página Web para la HM: <http://www.unifesp.br/dcir/anestesia/hipertermiamaligna/index.html>).

Apoyo Financiero

Capes, CNPQ, Cristália, Fapesp.

Agradecimientos

Los autores del artículo les agradecen a todos los profesionales de la sanidad y a los pacientes que colaboraron con las informaciones suministradas.

Referencias

1. Silva HCA, Tsanaclis AMC, Amaral JLG (Ed.) - Hipertermia maligna. 1ª. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2008.
2. Rosemberg H, Sambuughin N, Dirksen R - Malignant hyperthermia susceptibility. GeneReviews - NCBI Bookshelf 2010: 1-30. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=mhs>.
3. Muniz VP, Silva HC, Tsanaclis AM et al. - Screening for mutations in the RYR1 gene in families with malignant hyperthermia. J Mol Neurosci, 2003;21(1):35-42.
4. Vainzof M, Muniz VP, Tsanaclis AM et al. - Does the A3333G mutation in the CACNL1A3 gene, detected in malignant hyperthermia, also occur in central core disease? Genet Test, 2000;4(4):383-6.
5. Pereira JB, Castro DL, Lucchesi NO - Hipertermia maligna durante cirurgia de estapedectomia. Rev Bras Anesthesiol, 1975;25:3-12.
6. Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Disponível em: www.datasus.gov.br.
7. Amaral JLG, Silva HCA (Ed.) - Anais do V Simpósio Brasileiro de Hipertermia Maligna. Rev Neurociênc, 2005;13(3)Suplemento:1-94.
8. Larach MG, Localio AR, Allen GC et al. - A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology, 1994;80:771-779.
9. Dubowitz, V - Muscle biopsy: a practical approach. 2nd ed. London: Baillière Tindall, 1985, pp. 3-220.
10. Ellis FR, Halsall PJ, Ording H et al. - A protocol for the investigation of malignant hyperpyrexia (MH) susceptibility. Br J Anaesth, 1984;56:1267-1269.
11. Lei nº 10.781, de 9 de março de 2001. Diário Oficial, v.111, n. 170, 7/9/2001. Dispõe sobre a Política Estadual de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento da Hipertermia Maligna - HM no Estado de São Paulo e dá providências correlatas.
12. Decreto 46.601, de 12 de março de 2002. Diário Oficial, v.112, n. 47, 13/3/2002. Dispõe sobre a Política Estadual de Prevenção, Diagnóstico e Tratamento da Hipertermia Maligna - HM.
13. Resolução SS-23, de 27 de fevereiro de 2004. Aprova Norma Técnica relativa às diretrizes para diagnóstico, tratamento, prevenção, notificação e investigação epidemiológica dos casos de hipertermia maligna. Diário Oficial, Poder Executivo, Seção I, São Paulo, 114(39), pp. 17-19, sábado, 28/2/2004.
14. Teixeira P - Hipertermia maligna, legislação no Estado de São Paulo. Revista Neurociências 2005;13(3)(supl-versão eletrônica):21-25.
15. Parris WCV, Kambam J, Adkins B - Typical and atypical presentation of malignant hyperpyrexia in nonwhite patients. Anesth Prog, 1988; 35:208-211.
16. Wang YL, Luo AL, Tan G et al. - Clinical features and diagnosis for Chinese cases with malignant hyperthermia: a case cluster from 2005 to 2007. Chin Med J 2010;123(10):1241-1245.
17. Stamm DS, Aylsworth AS, Stajich JM et al. - Native American myopathy: congenital myopathy with cleft palate, skeletal anomalies, and susceptibility to malignant hyperthermia. Am J Med Gen, 2008;146A:1832-1841.
18. Kossugue PM, Paim JF, Navarro MM et al. - Central core disease due to recessive mutations in RYR1 gene: is it more common than described? Muscle Nerve, 2007;35(5):670-674.
19. Monnier N, Krivosic-Horber R, Payen JF et al. - Presence of two different genetic traits in malignant hyperthermia families: implication for genetic analysis, diagnosis, and incidence of malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology, 2002;97(5):1067-1074.
20. Barbier M, Lafaye AL, Guerin R et al. - A case of malignant hyperthermia arising five hours after the beginning of anaesthesia with sevoflurane and after five uneventful surgical procedures. Ann Fr Anesth Reanim, 2009;28:983-987.

21. Denis A, Mergaert L, Fostier C et al. - Issues surrounding orphan disease and orphan drug policies in Europe. *Appl Health Econ Health Policy*, 2010;8(5):343-350.
22. Resolução CFM N° 1.802/2006. Dispõe sobre a prática do ato anestésico. *Diário Oficial de 1 de novembro de 2006, Seção I*, p. 102.
23. Kugler Y, Russell WJ - Speeding dantrolene preparation for treating malignant hyperthermia. *Anaesth Intensive Care*, 2011;39(1):84-8.
24. Larach MG, Gronert GA, Allen GC et al. - Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg*, 2010;110:498-507.
25. Halsall PJ, Ellis FR - Does postoperative pyrexia indicate malignant hyperthermia susceptibility? *Br J Anaesth*, 1992;68(2):209-210.
26. Roy S, Fortier LP - Fentanyl-induced rigidity during emergence from general anesthesia potentiated by venlafexine. *Can J Anesth*, 2003;50(1):32-35.
27. Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ et al. - Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth*, 2010;105(4):417-420.
28. Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH et al. - Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology*, 2009;110(1):89-94.
29. Brady JE, Sun LS, Rosenberg H et al. - Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State, 2001-2005. *Anesth Analg*, 2009;109:1162-1166.
30. Larach MG, Brandom BW, Allen GC et al. - Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesthesiology*, 2008;108:603-611.