

USO DE DANTROLENO EN PROFILAXIS DE HIPERTERMIA MALIGNA

Crespo Martínez, C. L., *Licenciada en Farmacia, Residente I;*
Molero Gómez, R., *Licenciado en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Jefe de Sección.*

Servicio de Farmacia. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín.

Palabras clave:

Dantroleno. Hipertermia maligna.

Resumen:

La hipertermia maligna es un desorden farmacogenético del músculo esquelético puesto de manifiesto cuando los sujetos susceptibles son expuestos a agentes anestésicos volátiles y/o relajantes musculares despolarizantes. Es uno de los síndromes más graves asociados a la anestesia. Se describe un caso clínico de un paciente propuesto para colectomía izquierda que presentaba antecedentes de crisis de hipertermia maligna en una intervención anterior. La conducta a adoptar ante un paciente susceptible se debe orientar en tres vertientes: a) evitar los agentes desencadenantes; b) profilaxis con dantroleno, y c) tratamiento de la crisis.

MALIGNANT HYPERTHERMIA PROPHYLAXIS WITH DANTROLENE. A CASE REPORT

Key words:

Dantrolene. Malignant hyperthermia.

Summary:

Malignant hyperthermia is a striated muscle pharmacogenetical disorder, is revealed when susceptible fellows are exposed to volatile anaesthetic agent and/or depolarizing neuromuscular blocking agent. Is one of the most serious syndrome associated with anaesthesia.

Is reported a case of a patient propounded to left colectomy who presented antecedents of a

malignant hyperthermia crisis in a previous operation.

The way to adopt with a susceptible patient should be orientated in three aspects: a) avoidance of «trigger» agent; b) prophylaxis with dantrolene, and c) treatment of the crisis.

Farm Hosp 2000;24(5):345-347

INTRODUCCIÓN

La hipertermia maligna es un síndrome con una predisposición genética generalmente autosómica dominante que se caracteriza por una rápida elevación de la temperatura hasta 39-42° C en respuesta a los anestésicos por inhalación tales como el halotano, metoxiflurano, ciclopropano, etiléter o relajantes musculares, en particular la succinilcolina (1-3).

El anestésico desencadenante libera calcio de la membrana del retículo sarcoplásmico de la célula muscular que no es capaz de almacenar este ion de forma adecuada (1, 4). El resultado es el aumento súbito de calcio mioplásmico. El calcio activa la ATP-asa de la miosina, que convierte el trifosfato de adenosina en bifosfato de adenosina fosfato y calor. Existe también inhibición de la troponina, desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, activación de la fosforilato cinasa y aumento de la glucólisis. Se produce contracción muscular, lo que da lugar a la producción de calor, al igual que fenómenos químicos (1).

Como la elevación de la temperatura es el resultado de la contracción muscular, puede elevarse muy rápidamente. Los primeros signos pueden ser piel caliente y taquicardia o arritmia cardíaca. Las complicaciones tardías comprenden edema masivo del músculo esquelético, edema pulmonar, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda, edema cerebral, convulsiones y muerte (1, 2).

Correspondencia: Cristina L. Crespo Martínez. Servicio de Farmacia. Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín. Barranco de la Ballena, s/n. 35020 Las Palmas de Gran Canaria.

Fecha de recepción: 6-7-00

Se puede sospechar la existencia de hipertermia maligna si se observa una menor relajación durante la inducción de la anestesia o si cuando administramos succinilcolina aparecen fasciculaciones musculares, así como el aumento del CO_2 al final del volumen corriente. En algunos pacientes el primer signo de una alteración muscular es el trismo durante la intubación (1).

Las primeras alteraciones de laboratorio comprenden acidosis respiratoria y metabólica, hiperpotasemia e hipermagnesemia y la elevación de las concentraciones de lactato y piruvato (1, 2).

El estudio preoperatorio debe incluir la determinación de enzimas musculares y sus isoenzimas —determinación de creatinina fosfoquinasa (CPK)— así como una biopsia muscular seguida de la reacción de contracción con cafeína y halotano (1, 2, 5).

No obstante, la forma más precisa de detectar y prevenir la hipertermia maligna es realizar un cuidadoso interrogatorio al paciente que incluya preguntas sobre reacciones anormales a la anestesia sugestivas de hipertermia maligna en el curso de intervenciones anteriores o en el curso de intervenciones a parientes (1).

El uso de dantroleno como profiláctico en pacientes susceptibles de hipertermia maligna ha sido y sigue siendo muy controvertido a pesar de que este síndrome esté bien documentado y ampliamente publicado (6).

Por un lado algunos autores se muestran contrarios al uso profiláctico de dantroleno porque opinan que la evidencia del pretratamiento con dantroleno prevenga la hipertermia maligna en humanos no es convincente; además argumentan la aparición de efectos secundarios de cierta importancia (náuseas, vértigos, vómitos, diarrea, somnolencia y debilidad muscular) que otros autores no tienen en consideración (5-7).

Por otro lado existen muchos partidarios del pretratamiento con dantroleno como medida profiláctica (1, 2, 8, 9), considerándola como una medida esencial y un paso razonable en la preparación preoperatoria, dado que desde la aparición del fármaco en 1979 la mortalidad de una crisis no tratada ha disminuido del 80 al 8% (5).

Los casos en los que habría que administrar profilácticamente dantroleno y/o evitar los agentes desencadenantes son (8):

- Cuando se evidencie una historia familiar de hipertermia maligna.
- Cuando un paciente haya tenido anteriormente, confirmados o sospechados, episodios de hipertermia maligna inducidos por anestésicos.

Una amplia variedad de regímenes de dosificación han sido utilizados, aunque la dosis recomendada vía oral es de 4-8 mg/kg/día divididos en tres o cuatro dosis durante uno a dos días con la última dosis tres o cuatro horas antes de la anestesia. La dosis i.v. recomendada es de 2,5 mg/kg empezando por setenta y cinco minutos antes de la cirugía y manteniendo la perfusión durante una hora (1-4, 8).

CASO CLÍNICO

Varón de cincuenta y cuatro años, 60 kg de peso, diagnosticado de adenocarcinoma de colon y propuesto para colectomía izquierda.

En la anamnesis el propio paciente ha sido intervenido con anterioridad de apendicectomía; en 1971, de hernia discal, siendo en ésta la que se presentó durante la anestesia general una crisis de hipertermia asociada a rigidez muscular que se hizo notar desde la inducción tras la administración de succinilcolina. El paciente presentó taquicardia 160 p/m e hipertermia 40°C y se recuperó perfectamente con el tratamiento adecuado (que no consta en el informe clínico). En 1997 había sido intervenido por amigdalectomía.

El servicio de anestesia valoró la urgencia de la intervención (posibilidad de metástasis) y siendo conscientes de la controversia existente en el uso de dantroleno profilácticamente y del tiempo que requiere realizar una rigurosa investigación analítica decidieron, conjuntamente con el paciente, la realización de la intervención.

Se acordó realizar profilaxis i.v. preoperatoria con dantroleno en una dosis de 120 mg ciento diez minutos antes de la intervención tras haber sido premedicado con 5 mg de midazolam.

La intervención se realizó con inducción mediante 300 mg de fentanilo y 170 mg de propofol; la intubación con 13 mg de cisatracurio; el mantenimiento se realizó con los mismos y O_2 aire. Además se instauró monitorización que incluyó ECG, P, PVC, TA, t_a , sat O_2 , EtCO_2 y diuresis.

Se administró además 1 g de amoxicilina/clavulánico por vía i.v. como medida profiláctica en la cirugía y al finalizar la misma 2 g de metamizol i.v.

La evolución quirúrgica fue siempre satisfactoria, detectándose en todo momento hemodinámicamente estable. En ningún momento de la intervención presentó temperatura superior a $36,2^\circ\text{C}$.

En el seguimiento postoperatorio el paciente no presentó ninguna anomalía destacable, permaneciendo ingresado diez días sin presentar ninguna incidencia.

COMENTARIO

Siendo conscientes de las distintas opiniones sobre el uso de dantroleno (2, 4, 8) de manera profiláctica en pacientes susceptibles de hipertermia maligna y sabiendo la existencia de distintos regímenes de dosificación (3, 4, 8) de dantroleno, en este caso se decidió utilizar una dosis de 120 mg i.v. de dantroleno ciento diez minutos antes de la operación y en perfusión durante una hora.

Se evitaron, asimismo, los posibles agentes desencadenantes (5) (agentes halogenados y succinilcolina) y se realizó una completa monitorización, medidas que permitieron todas ellas en su conjunto realizar una intervención sin complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, Martin J, Fauci A, Kasper D. Principios de medicina interna, 13.^a ed. Madrid: Interamericana McGraw-Hill; 1994.
2. Flórez J. Farmacología humana, 2.^a ed. Barcelona: Masson; 1994.
3. Micromedex. Drugdex drug evaluations. Malignant hyperthermia management, vol. 103, 1999.
4. Micromedex. Drugdex drug evaluations. Dantrolene, vol. 103, 1999.
5. Navas E, Sánchez-Peña J, Gutiérrez-Crespo A. Profilaxis con dantroleno sódico en dos pacientes con antecedentes de hipertermia maligna. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1992;39:309-11.
6. Lee D, Adams J, Zimmerman J. Malignant hyperthermia: a possible new variant. Can Anesth Soc J 1985; 32:268-71.
7. Hackl W, Mauritz M, Winkler P, Sporn P, Steinbereithner K. Anaesthesia in malignant hyperthermia susceptible patients without dantrolene prophylaxis: a report of 30 cases. Acta Anesthesiol Scand 1990; 34:534-7.
8. Ward A, Chaffman M, Sorkin E. Dantrolene. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic. Properties and therapeutic use in malignant syndrome and uodate of its use in muscle spasticity. Drugs 1986;32:130-68.
9. Watson CB, Rejerson N, Norfleet EA. Clinically significant muscle weakness induced by oral dantrolene sodium prophylaxis for malignant hyperthermia. Anesthesiology 1986;65:314-6.