

## Relaciones biogénicas entre la hipertermia y la rigidez muscular producidas por la succinilcolina

DR. J. ANTONIO ALDRETE

**E**L número de pacientes que han sufrido hipertermia maligna durante anestesia, ha aumentado en forma considerable durante los últimos cuatro años. Britt y Kalow consideran que en Toronto, un caso de hiperpirexia ocurre en cada 14,000 anestias.<sup>1</sup> La mortalidad de tal complicación varía del 70%<sup>2</sup> al 90%<sup>3</sup>. Sin embargo, parece que últimamente ha habido un aumento proporcional en pacientes que han sobrevivido este problema.<sup>1</sup>

Como factores etiológicos se han considerado la inhalación del halotano, metoxiflurano, con o sin la administración concomitante de succinilcolina.

Una situación semejante se ha observado en pacientes, que desarrollan rigidez muscular inmediatamente después de la inyección de succinilcolina, acompañada de alteraciones electrolíticas, pero sin la elevación de la temperatura mencionada anteriormente.

En este trabajo, deseo comunicar las observaciones bioquímicas hechas en dos pacientes que sobrevivieron uno un episodio de hiperpirexia con rigidez, y el otro una rigidez marcada, pero sin fiebre, después de haber recibido succinilcolina endovenosa. Además comunicamos los estudios que

se llevaron a cabo en algunos de sus familiares en un esfuerzo por encontrar un tipo definido de alteración que siguiese las leyes genéticas.

### CASOS CLÍNICOS

Caso No. 1: Un joven de 17 años ingresó al Hospital de Longmont, Colorado con el diagnóstico de fractura del maleólo interno izquierdo. Al día siguiente, recibió 75 mg de meperidina y 0.4 mg de atropina intramuscularmente como premedicación. En el quirófano se indujo la anestesia con 60 mg de metohexital sódico y se mantuvo con inhalación de halotano en una mezcla de oxígeno y óxido nitroso. Para facilitar la reducción de la fractura, se inyectaron 30 mg de succinilcolina. Inmediatamente se observó que en lugar de la relajación deseada, el paciente tuvo rigidez muscular, no obstante la cual, se efectuó la reducción de la fractura y se aplicó un aparato de yeso.

Al final de la anestesia, que duró 21 minutos, se notó que el paciente tenía una temperatura de 39°C y no despertaba de la anestesia, la presión arterial era de 100/60 y el pulso 130 por minuto. Treinta minutos

después, la temperatura era de 41.5°C y la presión 90/50. El resto de las alteraciones de los signos vitales, concentración de los electrólitos, los gases arteriales, así como la terapia instituida están esquematizados en la figura 1.

Siete horas después de haberse iniciado la anestesia, el paciente fue transportado al Centro Médico de la Universidad de Colorado, a donde llegó aún inconsciente con temperatura de 37.5°C, presión de 115/70 y pulso de 140 por minuto; los gases arteriales y los electrólitos eran normales, excepto el calcio sérico que estaba disminuido.

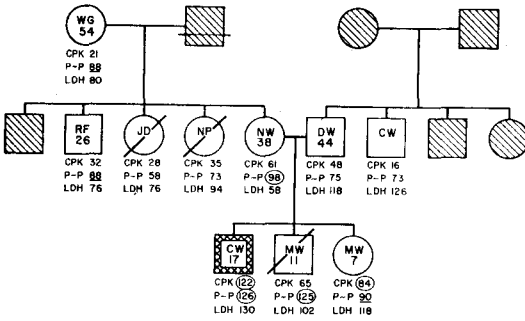
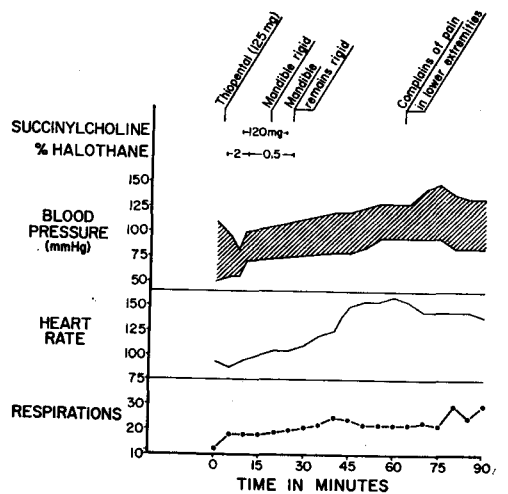


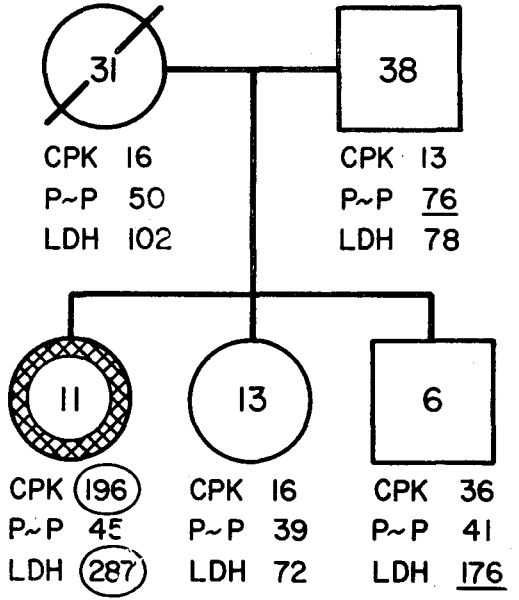
Figura No. 1

lación. Ocho minutos después, se inició una infusión de succinilcolina al 0.2%; de la cual se dieron inicialmente 20 ml (40 mg). Inmediatamente después se trató de visualizar la laringe para efectuar la intubación de la tráquea, la cual fue imposible porque la boca no se pudo abrir debido a

El paciente se recuperó aunque aún mantenía cierta rigidez muscular en la extremidad inferior izquierda que ha resultado en cierto grado de atrofia de la misma.

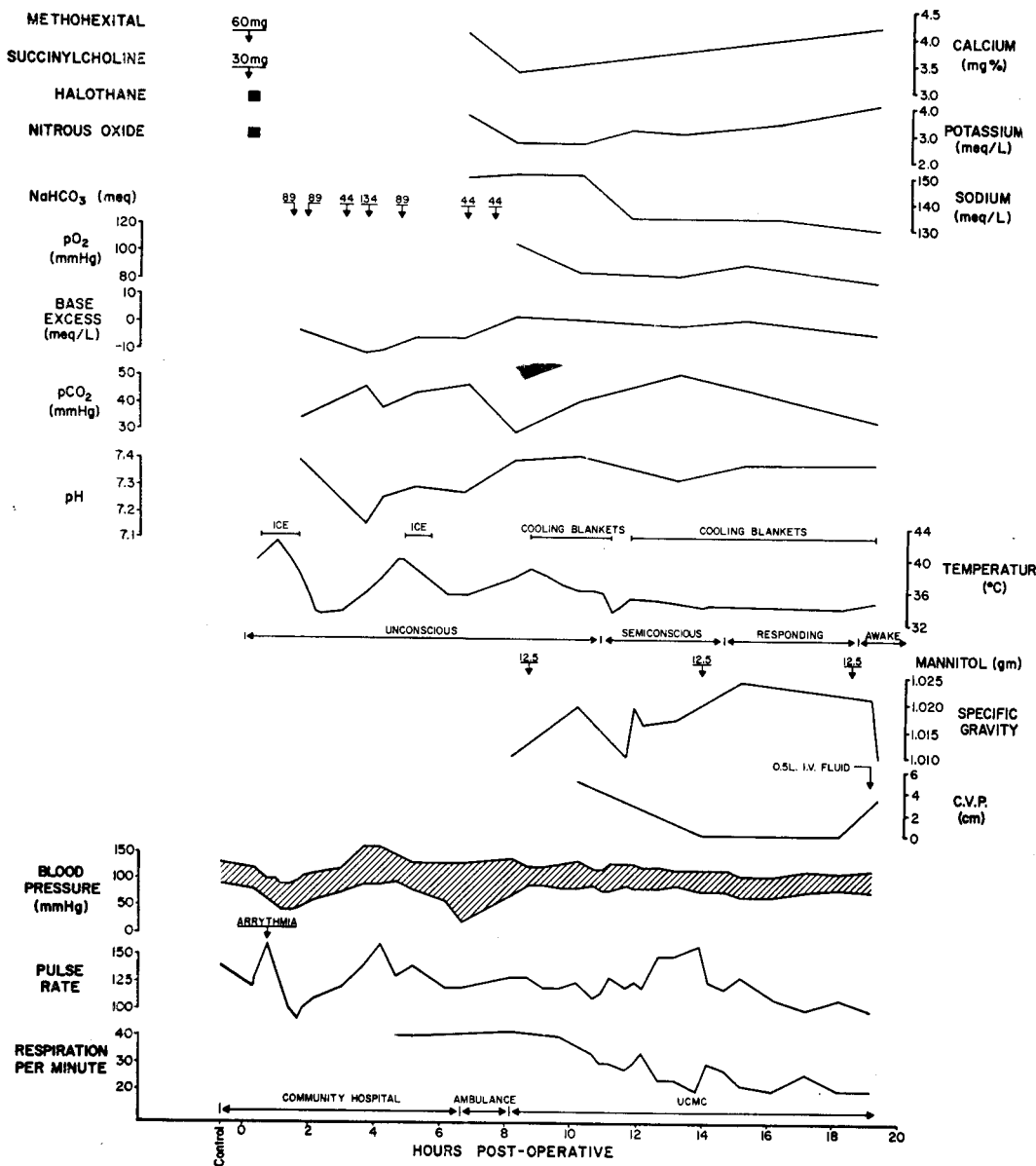
CASO No. 2: Una enferma de 9 años de edad ingresó al Hospital Fitzimons del Ejército Americano con el diagnóstico de una masa en el mediastino anterior. Después de haber realizado una serie de pruebas que no aportaron un diagnóstico definitivo, se decidió realizar una mediastinotomía exploratoria.

Se premedicó a la paciente con 25 mg de meperidina y 0.3 mg de atropina intramuscularmente. La anestesia se indujo con 125 mg de tiopental sódico i.v. y se administró 2% de halotano con una mezcla de 50% de óxido nitroso y oxígeno por inha-



rigidez de los músculos masticadores. En ese momento, creyendo que el problema era causado por una dosis insuficiente de relajante, se procedió a dar un total de 60 ml (120 mg). La laringoscopia se intentó una segunda vez, y nuevamente fue imposible realizarla por la rigidez excesiva. Simultáneamente la presión arterial era 120/80 y la frecuencia cardíaca de 160 por minuto. La temperatura rectal máxima fue de 37.9°C. Otras alteraciones de los signos vitales y el curso de la conducta anestésica son esquematizados en la figura No. 2. La paciente despertó 10 minutos después de la

neamente la presión arterial era 120/80 y la frecuencia cardíaca de 160 por minuto. La temperatura rectal máxima fue de 37.9°C. Otras alteraciones de los signos vitales y el curso de la conducta anestésica son esquematizados en la figura No. 2. La paciente despertó 10 minutos después de la



terminación de la anestesia y manifestó que tenía dolor en ambas piernas.

Resultados de los estudios de química sanguínea: se hicieron determinaciones de varios índices bioquímicos en la paciente y en sus familiares inmediatos que accedieron a tales estudios.

Sangre venosa del paciente No. 1 y su familia fue obtenida 4 meses después del episodio febril; mientras que muestras sanguíneas fueron tomadas del paciente No. 2 y 4 de sus familiares 2 semanas después. Las pruebas llevadas realizadas en el plasma fueron: sodio, potasio, calcio, cloro, fósforo, transaminasa glutámica oxalacética, deshidrogenasa láctica (LDH) y sus fracciones, así como la aldolasa, la creatina fosfocinasa (CPK) y el pirofosfato (P-P).

Con excepción de la deshidrogenasa láctica, la creatina fosfocinasa y el pirofosfato, el resto de las pruebas tuvieron resultados dentro de los límites normales. Los datos obtenidos en los familiares del paciente No. 1 están esquematizados en la figura No. 3 mientras que los de la familia del paciente No. 2 se representan en una forma de pedigrí genético en la figura No. 4.

#### COMENTARIO

Extensos trabajos con información abundante han sido publicados en relación con la etiología, fisiopatología y tratamiento del síndrome de hipertermia maligna que ocurre durante la anestesia. En este trabajo simplemente deseo aludir solo, a aquellos que se relacionan íntimamente con las características genéticas y las alteraciones del metabolismo del tejido muscular observadas en ambas.

Hiperpirexia producida por halotano y succinilcolina, ha sido acompañada por hipertensión muscular en la mayoría de los ca-

sos; sin embargo ha ocurrido rigidez muscular originada por succinilcolina como una entidad única, o acompañada de fiebre repentina. Los factores que determinan la presencia de una o la otra o de ambas simultáneamente, no han sido esclarecidos.

En 1960, Denborough<sup>4</sup> reportó una familia australiana en la cual 11 personas de 38 que habían sido anestesiadas desarrollaron hiperpirexia, habiendo terminado mortalmente en diez de ellas.

Igualmente se sabe de una familia que había permanecido relativamente aislada en el estado de Wisconsin por varias generaciones. De aproximadamente 450 personas, 116 habían recibido anestesia, 20 desarrollaron hipertermia, ocho de las cuales perecieron.<sup>5</sup>

La relación posible entre la hiperpirexia fulminante, y las miopatías parece ser indicada por el número elevado de estas últimas entre los pacientes que han sufrido de la primera. Entre ellas se encuentran estrabismo, hernia inginal congénita, hernias de núcleo pulposo, ptosis palpebral, etc. Carpenter y Cols.<sup>6</sup> notaron fiebre, rigidez, mioglobinuria y dolores musculares subsecuentes en dos pacientes sobrevivientes. Mediante electromicroscopia, estos autores demostraron rhabdomiolisis en ciertos pacientes que recibieron succinilcolina.

Isaacs y Barlow<sup>7</sup> investigaron una familia en Sudáfrica que había sufrido la pérdida de tres de sus miembros durante anestias. Estudios electromiográficos no demostraron miotonía absoluta; sin embargo, ellos observaron un número considerable de individuos aparentemente normales con valores altos de la enzima de origen muscular, creatina-fosfocinasa. Tal abnormalidad subclínica tuvo una distribución hereditaria de carácter no-dominante, de acuerdo con las leyes Mendelianas y con penetración variable.

Ellos sugirieron considerar los pacientes con elevación de la creatina-fosfocinasa como individuos susceptibles a desarrollar hiperpirexia durante anestesia. Sin embargo, niveles elevados de esta enzima pueden encontrarse en distrofia muscular, polimiositis, traumatismo múltiple, esquizofrenia aguda y operaciones quirúrgicas usando el cauterio;<sup>8</sup> por lo tanto, esta determinación no es patognómica para el diagnóstico de hipertermia maligna.

Por otra parte, la elevación del inhibidor de la calcificación, el pirofosfato, se ha observado en pacientes con osteogénesis imperfecta, los cuales generalmente sufren una febrícula y diaforesis constantes.<sup>9</sup> Estos enfermos padecen menos fracturas, temperatura normal y el pirofosfato retorna a niveles normales cuando se les administra óxido magnesio.<sup>10</sup> El ión magnesio tiene cierta influencia en la regulación central y periférica de la temperatura corporal, también inhibe la separación de la fosforilación oxidada que parece ser el mecanismo más probable que inicia los episodios de hiperpirexia fulminante. Para una amina cuaternaria, altamente ionizable como lo es la succinilcolina, es necesario poder pasar a través de las moléculas de lipoproteína de la membrana celular para desencadenar el proceso. Otra explicación podría ser que en caso de un nivel elevado de calcio dentro de las células aumentaría la producción del difosfato de adenosina (ADP) cuando las proteínas activa y miosina permanecieran encadenadas durante la contracción muscular (fasciculación) resultando en una cantidad excesiva de producción de ADP, lo cual a su vez produciría una cantidad de energía exagerada. Mediante su acción antagonista con el calcio, el ión magnesio quizás podría afectar este último mecanismo.

Esta discusión es puramente teórica, ya que la fisiopatología de la hiperpirexia ful-

minante no está completamente establecida aún, sin embargo; tal descubrimiento parece estar más cercano día a día. Mientras tanto, es necesario tratar de prevenir tal complicación. Ya que una sola determinación bioquímica no es patognómica de esta entidad clínica, se propone recurrir a la determinación de la creatina-fosfocinasa, fracciones de la deshidrogenasa láctica y el pirofosfato, con el intento de identificar aquellos pacientes que sobrevivieron complicaciones anestésicas de esta naturaleza, así como para identificar sus familiares que pudiesen ser susceptibles.

#### SUMMARY

Hyperpyrexia produced by halothane and succinylcholine has been associated with muscular hypertony in most instances. Physiopathology of fulminant hyperpyrexia has not been established as yet.

#### REFERENCIAS

1. Britt, B.A. y Kalow, W.: Malignant Hyperthermia: A statistical Review. *Can. Anaesth. Soc. J.* 17: 293-315, 1970.
2. Wilson, R.D., Dent, T.E., Traber, D.L., McCoy, N.R., Allen, C.R.: Malignant Hyperpyrexia with Anesthesia. *J.A.M.* 202: 183-186 (Oct. 16) 1967.
3. Stephen, C.R.: Comunicación personal.
4. Denborough, M.A., y Lovell, R.H.: Anaesthetic Deaths in a Family. *Lancet* 2: 45-46, 1960.
5. Britt, B.A., Locher, W.G., y Kalow, W.: Hereditary Aspects of Malignant Hyperthermia. *Can. Anaesth. Soc. J.* 16: 89-98 (March) 1969.
6. Carpenter, G.G., Auerbach, V.H., DiGeorge, A.M., Mayer, B.W., y Schutta, H.S.: Rhabdomyolysis after Routine Administration of Succinylcholine in Children. *Soc. Ped. Res. Abstract Apr. 29-30, 1966: 175.*
7. Isaacs, H. y Barlow, M.B.: Malignant Hyperpyrexia During Anaesthesia: Possible Association with Subclinical, Myopathy. *Brit. Med. J.* 1: 275-277 (Jan. 31) 1970.
8. Mostert, J.W.: Electrocautery Makes CPK Levels Rise. *J.A.M.A.* 212: 712 (May) 1970.
9. Solomons, C.C.: The Control of Calcification in Osteogenesis Imperfecta. *Soc. Ped. Res. (Abstract) p. 38, 1967.*
10. Solomons, C.C. y Styner, J.: Osteogenesis Imperfecta: Effect of Magnesium Administration on Pyrophosphate Metabolism. *Calc. Tiss. Res.* 3: 318-326, 1969.