


# Recrudescencia de hipertermia maligna: preparados para un segundo round: reporte de caso

## Recrudescence of malignant hyperthermia: be ready for a second round: a case report

Carlos Eduardo Laverde-Sabogal<sup>1\*</sup> , Luis Fernando Jaramillo-García<sup>2</sup>, Camilo Molineros-Baron<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Profesor Asistente, Departamento de Medicina Interna, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Unidad de Cuidado Intensivo, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup> Profesor Titular, Departamento de Patología, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

<sup>3</sup> Fellow de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Conflicto de intereses: Los autores no declaran conflictos de intereses.

Fecha de recepción: 22 de noviembre de 2023 / Fecha de aceptación: 12 de enero de 2024

### ABSTRACT

Malignant hyperthermia is an autosomal dominant inherited disease characterized by a hypermetabolic response, with an exaggerated release of calcium from the sarcoplasmic reticulum, which can be triggered in the perioperative period by exposure to volatile anesthetics (halothane, isoflurane, sevoflurane and desflurane) and neuromuscular blockers. depolarizing (succinylcholine) life-threatening condition in 80% without the availability of dantrolene. However, the incidence of recrudescence is close to 20%, a rare and infrequent scenario, which the anesthesiologist managing a suspected case must consider guaranteeing critical monitoring for at least the next 24 hours.

**Key words:** Malignant hyperthermia, recurrence, sevoflurane, dantrolene, Colombia.

### RESUMEN

La hipertermia maligna es una enfermedad hereditaria autosómica dominante caracterizada por una respuesta hipermetabólica, con una liberación exagerada de calcio del retículo sarcoplásmico, que puede ser desencadenado en el perioperatorio ante la exposición a anestésicos volátiles (halotano, isoflurano, sevoflurano y desflurano) y bloqueadores neuromusculares despolarizantes (succinilcolina) condición potencialmente mortal en 80% sin la disponibilidad de dantroleno. Sin embargo, la incidencia de recrudescencia es cercana al 20%, un escenario raro y poco frecuente, al cual el anestesiólogo que maneja un caso sospechoso debe considerar para garantizar un monitoreo crítico al menos por las siguientes 24 horas.

**Palabras clave:** Hipertermia maligna, recurrencia, sevoflurano, dantroleno, Colombia.

### Introducción

La hipertermia maligna es un desorden farmacogenético que se manifiesta como una respuesta hipermetabólica desencadenada por anestésicos inhalados (ej. halotano,

sevoflurano, isoflurano, desflurano) y relajantes musculares despolarizantes (ej. succinilcolina). Infrecuentemente por estresores como el calor o ejercicio vigoroso[1],[2].

Es una entidad con herencia autosómica dominante con expresión variable. Su incidencia varía entre 1:5.000 - 1:250.000,

Carlos Eduardo Laverde-Sabogal

Laverde.carlos@javeriana.edu.co

\*ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6017-3059>

ISSN: 0716-4076



siendo necesarias 3 o más exposiciones al factor desencadenante, sin embargo, no es inusual que se presente posterior a la primera exposición. Es más frecuente en hombres (relación 2:1) con una mortalidad cercana al 2%-3% la cual ha disminuido en gran medida por la disponibilidad del dantroleno, primera línea de tratamiento de la hipertermia maligna[1]-[4].

La recrudescencia a una primera reacción de hipertermia maligna se ha reportado de manera muy infrecuente, con una incidencia cercana al 20%[5]. Hasta la actualidad, la evidencia disponible en la literatura es escasa, con la descripción de algunos factores de riesgo.

En el siguiente artículo, con consentimiento informado firmado y autorización del comité de ética institucional, se discute el caso de un paciente masculino de 19 años que asiste a para la resección de un tumor mediastinal presentando un cuadro clínico sugestivo de hipertermia maligna posterior a la exposición a sevoflurano manejado exitosamente con dantroleno con la aparición de un segundo episodio en cuidado intensivo.

### Presentación del caso

Asiste a una institución de cuarto nivel en Bogotá, Colombia un paciente masculino de 19 años programado por el servicio de cirugía de tórax para una resección de masa mediastinal de probable origen germinal. Con un peso de 74 kg y talla de 172 cm, IMC 25, refiere pérdida de 10 kg en los últimos 2 meses, de contextura atlética. Sin antecedentes patológicos adicionales, recibe tratamiento neoadyuvante con quimioterapia según protocolo VIP (etopósido, ifosfamida, cisplatino), completando 4 ciclos (último ciclo 56 días previo a su ingreso a la institución). Dentro de la valoración preanestésica general, ha sido expuesto a anestésicos inhalados sin complicaciones.

A su ingreso a salas de cirugía, se realiza parada de seguridad, se inicia monitoría convencional (ECG, pulsioximetría, termómetro esofágico, sonda vesical), canalización venosa periférica con yelco #18. Su plan anestésico consistió en anestesia balanceada combinando anestesia subaracnoidea con bupivacaína al 0,5% pesada a nivel L4-L5 más morfina intratecal, combinado con anestesia general. Se realizó inducción inhalatoria con sevoflurano asociado a fentanilo debido a la posibilidad de colapso de vía aérea por la masa mediastinal, se realiza intubación orotraqueal (cormack 1), colocación de tubo orotraqueal (TOT) # 8.5 logrando preservar una respiración espontánea hasta el momento de la esternotomía, posterior a lo cual se continúa el mantenimiento con sevoflurano, fentanilo, dexmedetomidina y ketamina.

Aproximadamente, cinco horas después del inicio de la anestesia general y una vez finalizado el procedimiento, el paciente comienza a presentar aumento de los niveles de temperatura corporal (temperatura máxima 38,8°C) asociado a hipercapnia significativa (EtCO<sub>2</sub> 38-48 mmHg) sin respuesta a medidas de hiperventilación con requerimiento de inicio de soporte vasopresor a altas dosis. Se realizan gases arteriales con evidencia de acidosis respiratoria e hiperlactatemia e hiperkalemia leve. Ante la sospecha de hipertermia maligna, se inician medidas de enfriamiento activo, se indica paso de bolo de dantroleno 2,5 mg/kg IV posterior a lo cual se logra un adecuado control de la temperatura y disminución del soporte vasopresor. Finalmente, gases arteriales de control en equilibrio ácido base

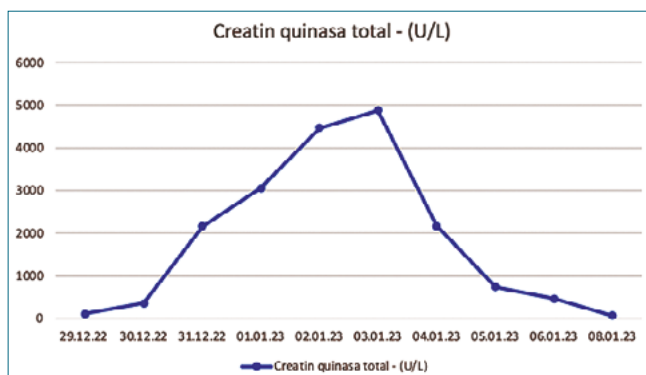
asociado a hiperkalemia (5,2 mEq/L) por lo cual se inicia manejo con solución polarizante. Se continúa infusión IV continua de dantroleno a 0,25 mg/kg/h y se traslada a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

A su ingreso a la UCI, el paciente permanece bajo ventilación mecánica en modo asistido controlado por volumen, se administra sedación con fentanilo y propofol con metas de RASS -4, requerimiento de soporte vasopresor a bajas dosis. Finaliza infusión de 24 h de dantroleno sin evidencia de alteraciones fisiológicas. Sus paraclínicos de ingreso evidencian azoados dentro de límites normales, potasio en límite inferior, creatinquinasa (CK) total elevada entre 1,5-2,0 veces el límite superior de la normalidad (LSN), gases arteriales en equilibrio ácido base, sin hipercapnia. No hay consumo de fibrinógeno, sin prolongación de los tiempos de coagulación.

Aproximadamente, a las 43 h posterior al diagnóstico de hipertermia maligna, el paciente comienza a presentar nueva elevación de la temperatura (temperatura máxima 38,6°C) monitorizada con termómetro esofágico, capnografía con EtCO<sub>2</sub> 39 mmHg, signos de respuesta inflamatoria sistémica dados por taquicardia y mayor requerimiento de soporte vasopresor. Al examen físico con evidencia de rigidez de cuatro extremidades, sin signos de bajo gasto cardíaco. Se consideró paciente cursando con segunda crisis hipermetabólica en contexto de hipertermia maligna por lo que se administra una segunda dosis de dantroleno en bolo de 2,5 mg/kg IV y se continúa infusión IV por 24 h, se reinician medidas de enfriamiento activo y se continúa estrategia de sedación profunda con objetivo de RASS -4. Sus paraclínicos de control evidencian una elevación de la creatin quinasa total (CK total) mayor a 10 veces el LSN, azoados permanecen estables, potasio en límite inferior, gases arteriales permanecen en equilibrio ácido base sin evidencia de hipercapnia, sin consumo de factores de la coagulación. Dentro del análisis realizados, ante el cambio en el aspecto de las secreciones orotraqueales, se contemplan diagnósticos diferenciales para un posible origen infeccioso activo por lo cual, se realiza toma de hemocultivos, urocultivo y cultivo de secreción orotraqueal. Se inicia cubrimiento antibiótico empírico con piperacilina/tazobactam pensando en una traqueítis al descartarse una neumonía asociada a la ventilación por ausencia de hallazgos clínicos e imagenológicos torácicos que lo soportaran. Adicionalmente, se solicita un TAC de senos paranasales, reportado con hallazgos incipientes de sinusitis. 48 h después, el único aislamiento positivo fue el cultivo de secreción orotraqueal positivo para *Serratia marcescens* (> 100.000 UFC) con un adecuado patrón de sensibilidad antimicrobiana, ajustándose a cefepime hasta completar 7 días de tratamiento antibiótico efectivo de su sinusitis. Concluyendo que la documentación de la sinusitis fue un hallazgo incidental que no explica la situación clínica descrita.

Veinticuatro horas después se completa la infusión de dantroleno, sin evidencia de alteraciones fisiológicas, exámenes de laboratorio dentro de límites normales y se inicia retiro progresivo de sedación con meta de RASS -1. Exámenes de laboratorio de control documentan elevación progresiva de CK total hasta 4.879 U/L (LSN: 170 U/L) (Figura 1), electrolitos dentro de límites normales, sin elevación en las pruebas de función renal.

Finalmente, se logra paso a un modo de ventilación espontáneo con parámetros mínimos en el ventilador, retiro de



**Figura 1.** Seguimiento de creatin quinasa total - (U/L).

sopORTE vasopresor sin evidencia de signos de respuesta inflamatoria sistémica permitiendo extubación programada (aproximadamente 6 días posterior a procedimiento quirúrgico). Se realiza vigilancia durante 24 h posterior a la extubación y posteriormente, se realiza traslado a hospitalización general. El paciente solicita egreso voluntario al cabo de once días. Posteriormente, patología informa a través del estudio no. estudio 271.959, rotulado como "tumor de mediastino anterior", con hallazgo de tumor germinal no seminomatoso (tumor del seno endodérmico) (Figuras 2 y 3). Se realiza una valoración por el servicio de genética de nuestro hospital, en una prueba preliminar de tamizaje de secuenciación mediante NGS para genes relacionados con susceptibilidad a la hipertermia maligna reportado como no concluyente, actualmente se está a la espera de un estudio definitivo.

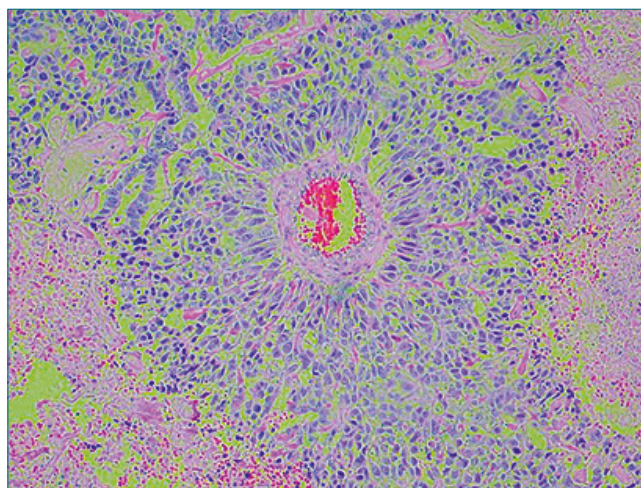
### Estudios de patología

Se recibió una masa irregular de consistencia firme y superficie violácea que midió 10 x 7,5 x 5,5 cm y pesó 183 g, al corte la masa era heterogénea con un lóbulo dominante color amarillo con zonas de necrosis y hemorragia de 4,5 x 4,2 x 9 cm y múltiples nódulos blancos/grises de entre 0,5 y 2 cm de diámetro.

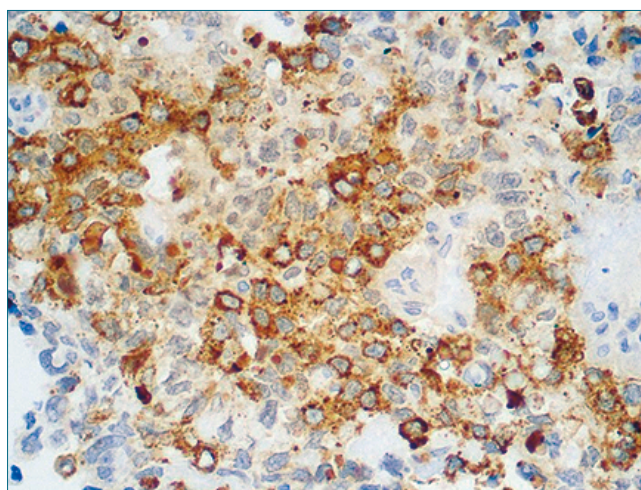
En los cortes de Hematoxilina-Eosina se reconoció una masa tumoral, con extensa necrosis, compuesta por células medianas a grandes formando papilas y cuerpos de Schiller-Duval. Se realizaron estudios de inmunohistoquímica que mostraron positividad para alfafetoproteína (focal), CD117 y SALL4; con negatividad para PLAP, glypican, CEA, CK7, CD30 y OCT3/4. Las características arquitecturales y el patrón de inmunohistoquímica confirmaron el diagnóstico de un tumor germinal no seminomatoso de tipo tumor del seno endodérmico (Figuras 2 y 3).

### Discusión

La incidencia de la recrudescencia de hipertermia maligna está descrita en el 20% (63/308) de acuerdo un artículo que evaluó una cohorte retrospectiva del Registro de Hipertermia Maligna de Norte América[5], siendo llamativo el corto tiempo medio de la reacción inicial a aparición de la recrudescencia (13 h). Un paciente con una contextura física de tipo muscular



**Figura 2.** Cuerpo de Schiller-Duval.



**Figura 3.** Marcación con alfa feto proteína.

presenta dos veces el riesgo de presentar la condición comparado con una contextura normal, con una diferencia estadísticamente significativa (OR: 2,0, 95% IC: 1,04-3,86, p 0,038). Los agentes anestésicos inhalados ni la obesidad están asociada [5].

Adicionalmente, los estudios antropométricos han revelado que los pacientes susceptibles a la HM son más musculosos de lo normal, al parecer la masa muscular afectada durante una reacción de HM determinará la cantidad de calor, lactato y dióxido de carbono generado, el consumo de oxígeno y la cantidad de potasio y mioglobina liberados del músculo condicionando la respuesta[6].

Los principales diagnósticos diferenciales de la hipertermia maligna fueron descartados con el reporte de patología que concluye que el tumor no era productor de catecolaminas, incapaz de generar la respuesta metabólica de una HM y por otra parte el único aislamiento microbiológico positivo fue en secreción orotraqueal e interpretado como sinusitis.

Cabe resaltar que todas estas características clínicas descritas fueron cumplidas por nuestro paciente.

## Conclusión

---

La hipertermia maligna es una condición potencialmente mortal en 80% sin la disponibilidad de dantroleno. Sin embargo, la recrudescencia es un escenario raro y poco frecuente, es importante para el anestesiólogo que maneja un caso sospechoso porque se debe garantizar un monitoreo crítico al menos por las siguientes 24 h.

## Consideraciones éticas

Para la publicación de este reporte de caso, se contó con la autorización expresa de la paciente para lo cual se firma un consentimiento informado

## Referencias

---

1. Ellinas H, Albrecht MA. Malignant Hyperthermia Update. *Anesthesiol Clin*. 2020 Mar;38(1):165–81. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.10.010> PMID:32008650
2. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Aug;10(1):93. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0310-1> PMID:26238698
3. Rüffert H, Bastian B, Bendixen D, Girard T, Heiderich S, Hellblom A, et al.; European Malignant Hyperthermia Group. Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth*. 2021 Jan;126(1):120–30. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.029> PMID:33131754
4. Baquero Molina, N., & Rincón, D. (2021). Secretaría distrital de salud subsecretaría de servicios de salud y aseguramiento dirección provisión de servicios de salud dirección de calidad de servicios de salud con la colaboración de la sociedad cundinamarca de anestesiología recomendaciones para el manejo de la hipertermia maligna en la red integrada de servicios de salud versión 07.
5. Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology*. 2007 May;106(5):901–6. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000265148.86566.68> PMID:17457120
6. Campbell IT, Ellis FR, Halsall PJ, Hogge MS. Estudios antropométricos de sujetos humanos susceptibles a hiperpirexia maligna. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1982;36:363–7. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1982.tb01783.x> PMID:7124314