



# HIPERTÈRMIA MALIGNA EN PACIENT PEDIÀTRIC

---

Manel Fontanet

Marta Martí

HOSPITAL PARC TAULÍ



# MOTIU D'INGRÉS

---

- Nen de 5 anys que ingressa a planta de pediatria per intervenció quirúrgica programada de mucocele bilateral a sins maxil.lars.

# ANTECEDENTS D'INTERÈS

---

- No al·lèrgies medicamentoses conegudes
- Calendari vacunal al dia
- Fibrosis quística (FQ) diagnosticada per screening neonatal
- Múltiples sobreinfeccions respiratòries
- Sinusopatia crònica bilateral
- Insuficiència respiratòria nassal de llarga evolució amb respiració bucal i apnees nocturnes
- Intervenció quirúrgica per adenoïdectomia i drenatge de sins maxil·lars Juliol'08

# TRACTAMENT HABITUAL

---

- Salbutamol 0.03mg/kg/12h nebulitzat
- Budesonida 250mcg/12h nebulitzat
- Enzims pancreàtics
- Suplements vitamínics

## TRACTAMENT PRE-INTERVENCIÓ:

---

- Amoxicilina/clavulànic:  
40mg/kg EV
- Dieta absoluta

DIA +1  
10:00h

# QUIRÒFAN:

---



## ANESTÈSIA

### ○ Inducció:

- Midazolam 0.8ml intranassal
- Propofol: 2.5mg/Kg
- Fentanilo: 1mcg/kg
- Cis-atracurio: 0.1mg/kg inicial seguit de 0.03mg/kg segons necessitats per mantenir bloqueig.

### ○ Manteniment:

- Sevofluorane 2%

# QUIRÒFAN

---



- Estable durant l' intervenció, en els últims 30 min el nen presenta quadre de:
    - Sudoració
    - Taquicàrdia
    - Hipercàpnia
    - Sagnat important
    - Rigidesa muscular
    - Hipertèrmia objectivada de 42°C
- ...que obliga a interrompre l'intervenció.



# HIPERTÈRMIA MALIGNA (HM)

---

- Desordre caracteritzat per l'increment descontrolat del metabolisme del múscul esquelètic desencadenat en individus susceptibles a anestèsics generals inhalats i al relaxant muscular succinilcolina.



# FÀRMACS DESENCADENANTS DE HM

---

## Anestèsics inhalats

- Desfluorane
- Enfluorane
- Halotane
- Isofluorane
- Motixifluorane
- **Sevofluorane**

## Bloquejants neuromusculars despolaritzants

- Succinilcolina

# EPIDEMIOLOGIA

---

- Més freqüent en homes que en dones.
- Incidència:
  - Nens: 1/8000-15000
  - Adults: 1/40000-150000
- Mortalitat  $\approx$  7%.

# FACTORS DE RISC

---

- Reacció idiosincràtica→difícil predicció
- Història familiar d'hipertèrmia maligna
- Edat inferior a 15 anys
- Sexe masculí
- Cirurgies oculars o de cap i coll
- Distròfies o malalties musculars

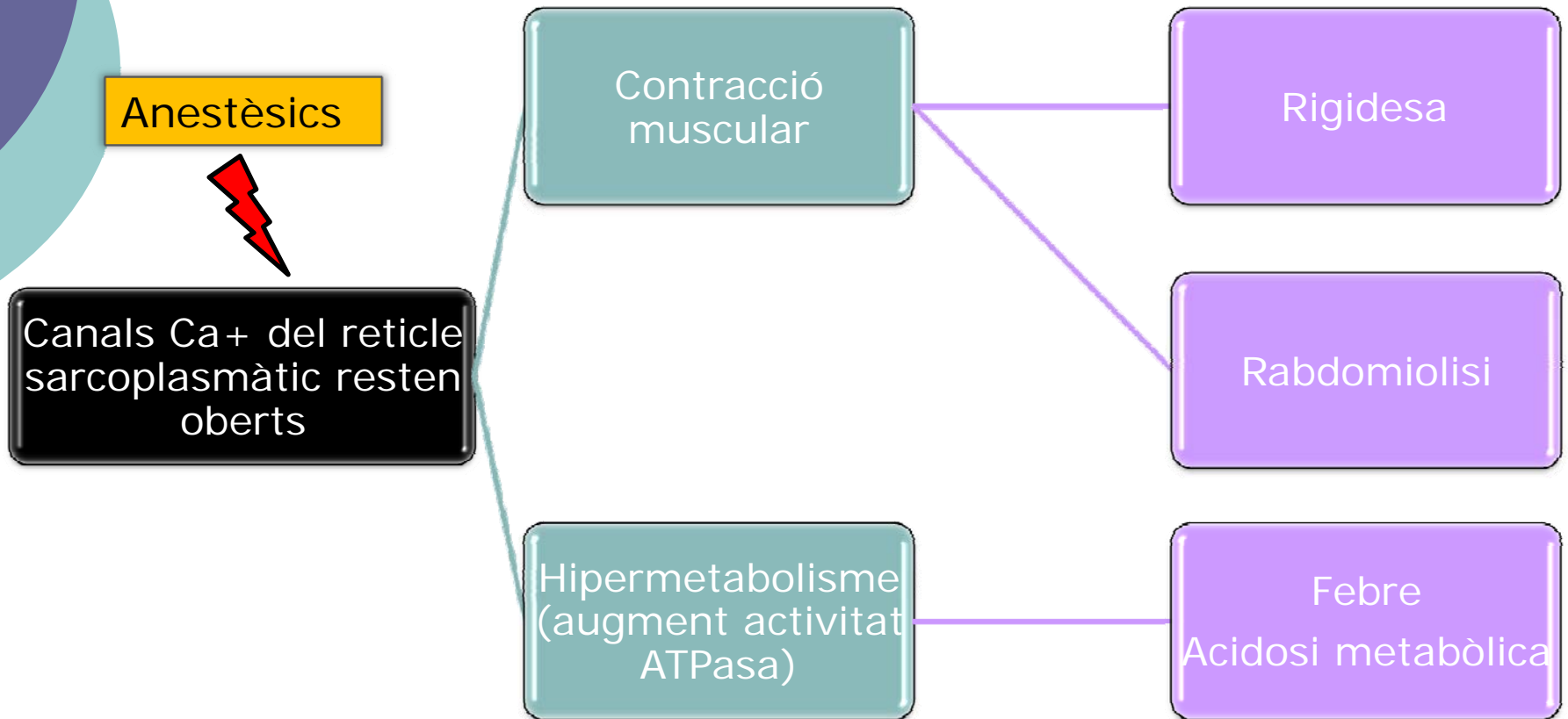
# FISIOPATOLOGIA

---

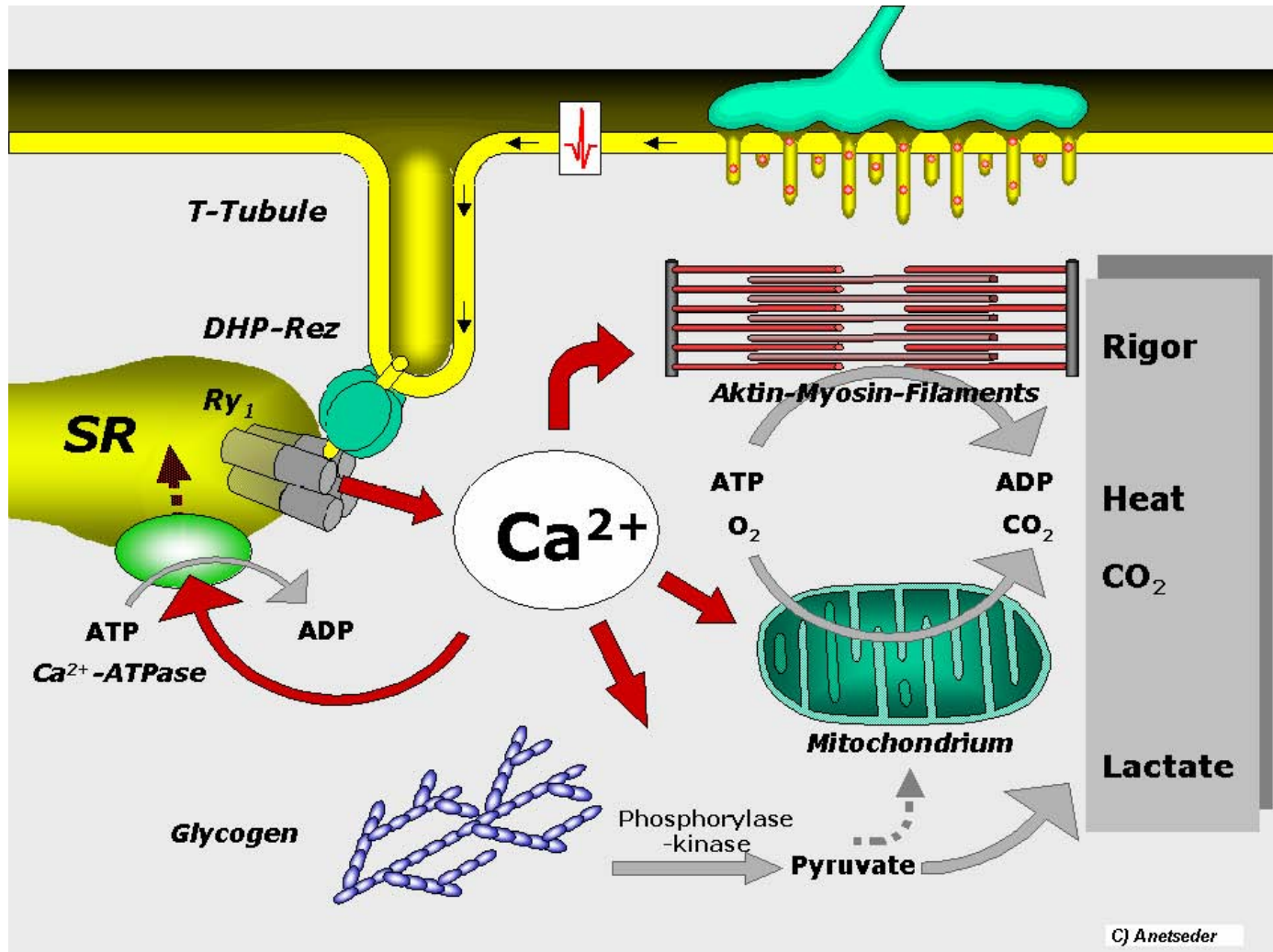
- Desordre genètic que segueix patró autosòmic dominant.
- No obstant, també s'han descrit mutacions *de novo*.
- Gens implicats: principalment RYR1, minoritàriament CACNA2D1 i CACNA1S.
- Gens que codifiquen per receptors i canals relacionats amb el metabolisme del calci.

# FISIOPATOLOGIA

---



# FISIOPATOLOGIA



# MANIFESTACIONS CLÍNiques

---

## Augment calci intracitoplasmàtic

- Rigidesa muscular generalitzada
- Rigidesa múscul masseter

## Hipermetabolisme

- Hipercàpnia
- Hipoxemia
- Taquicàrdia
- Acidosi
- Hipertèrmia

## Rabdomiolisi

- Augment plasmàtic creatinquinases
- Hiperpotassemia
- Arítmia cardíaca
- Mioglobínúria
- Fracàs renal

# MANIFESTACIONS CLÍNiques

Signes	Manifestació clínica
Acidosis respiratòria	EtCO <sub>2</sub> > 55 mmHg, PaCO <sub>2</sub> > 60 mmHg
Acidosis metabòlica	Dèficit base > 8 mEq/L, pH < 7.25
Arítmies cardíques	Taquicàrdia sinusal, taquicàrdia ventricular o fibril·lació ventricular
Rigidesa muscular	Rigidesa generalitzada, rigidesa múscul masseter
Destrucció muscular	Creatinquinasa sèrica > 20,000/L, orina colorejada, excés mioglobina a orina o sèrum, [K <sup>+</sup> ] > 6 mEq/L
Augment temperatura	Ràpid increment temperatura, T <sup>a</sup> > 38.8°C



# CLÍNICA DEL PACIENT

---

Acidosis respiratòria

- Hipercàpnia ( $\text{EtCO}_2 > 70$ )

Arítmies cardíques

- Taquicàrdia

Acidosis metabòlica

- pH fins a 7.3
- Excés de base fins a  $-8.7$  mmol/L

Rigidesa muscular

- Rigidesa general

Destrucció muscular

- CK fins a 10430 U/L
- Mioglobínúria

Augment  
temperatura

- $T^a$  fins a  $42^\circ\text{C}$

# TRACTAMENT A QUIRÒFAN:

---

- Hiperventilació amb FiO<sub>2</sub> 100%
- Dantrolè 2.5mg/kg
- Fluidoteràpia freda (rentats per SNG i enemes de sèrum fred)

Posteriorment és traslladat a UCI

# MANEIG FASE AGUDA

Suspendre anestèsics inhalats o succinilcolina

Hiperventilar amb fluxos O<sub>2</sub> al 100%

Hipercàpnia

Acabar la intervenció ràpidament

Preparar i administrar dantrolè 2.5 mg/kg

Rigidesa

Taquicàrdia

Hipercàpnia

Hipertèrmia

Refredament actiu del pacient fins T<sup>a</sup> < 38°C

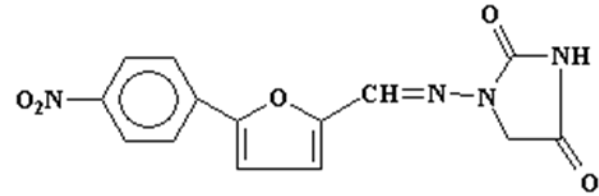
Fluïdoteràpia freda, rentats gàstrics o vesicals amb SF fred...

Tractament suport

Acidosi, hipercalièmia, arítmies...

# DANTROLÈ

Dantrolene  
 $C_{14}H_{10}N_4O_5$



- Mecanisme d'acció: interfereix en l'alliberació massiva de calci procedent del reticle sarcoplasmàtic.
- Dosi: bolus endovenós 2-2.5 mg/kg. Repetir si símptomes no milloren fins a una dosi màxima de 10 mg/kg. Dosis de fins a 30 mg/kg s'han utilitzat en casos refractaris.  
Prevenció recurrències: 4-8 mg/kg/dia c/6h via oral o 1mg/kg cada 4-6h endovenosa (24-48h)
- Preparació: vials amb 20 mg de dantrolè s'han de dissoldre amb 60 ml d'aigua.
- Medicació estrangera.
- Interaccionen amb antiarítmics antagonistes del calci.

# EXPLORACIÓ A L'INGRÉS A UCI

---

- Temp 35.5°C
- FC: 140 bpm
- FR: 35 rpm
- TA: 105/58 mmHg
- Glicèmies: 183 mg/dL
- Diüresi: 5.6ml/kg/h

Hiperglucèmia  
secundària a  
estrés

# PARÀMETRES ANALÍTICS

Paràmetre	Dia 1 15:48h	Dia 1 21:25h	Dia 2 04:18h	Dia 2 09:12h	Dia 2 21:16h	Dia 3 09:05h	Dia 4	Dia 5	Dia 8
pH	7.3	7.43	7.45	7.45	7.44	7.4	7.39	-	-
Excés base	-8.7	-0.5	3.8	3.5	1.4	-0.5	-0.1	-	-
Potassi	4.6	3.8	3.4	3.9	4	3.8	3.8	3.8	4.9
Calci	7.4	8.2	8.6	8.7	8.9	8.9	9.1	9.1	9.9
CK	671	10430	9816	248	274	249	1766	800	230
Creatinina	0.69	0.38	0.34	0.39	0.43	0.35	0.34	0.33	0.36
AST	33	188	209	235	241	185	94	-	-
ALT	16	55	-	99	116	116	116	-	-

Hipertèrmia maligna cursa amb rabdomiòlisi.

Transaminitis secundària a Dantrolè

# TRACTAMENT de SUPORT

---

Problema	Tractament
Mioglobinúria	Hiperhidratació (x2) 150ml/kg amb SG5% Alcalinització urinària amb Bicarbonat 40 meq/L per a mantenir pH > 7
Hipocalcèmia	Calci 0.5meq/kg (gluconat càlcic)
Prevenició recurrències	Dantrolè 1mg/kg/6h

# Tractament suport

Problema	Tractament
Acidosis metabòlica	1-2 mEq/Kg de bicarbonat. Posteriorment dosifica en funció valors analítics
Arítmia (secundària a acidosis i hipercalièmia)	Antiarítmics (excepte antagonistes del calci)
Hipercalièmia	Bicarbonat 1-2 mEq/Kg, glucosa/insulina, calci
Diüresi (assegurar >1ml/kg/h)	Fluidoteràpia, manitol, furosemida



# TRACTAMENT DE SUPORT I MONITORITZACIÓ

---

- Seguiment intensiu
- Prevenció recurrències: dantrolè 1 mg/kg c/4-6h (24-48h)
- Monitoritzar:
  - Gasometria
  - Concentració plasmàtica electròlits
  - Creatinquinases
  - Temperatura
  - Diüresi i coloració orina
  - Coagulació
  - Mioglobina sèrica i urinaria
- Si signes rabdomiòlisi o mioglobinúria(CK i mioglobina elevades→Risc fracàs renal agut): hiperhidratació, diürètics i alcalinització orina amb bicarbonat sòdic.

# Tractament post-intervenció

---


Problema	Tractament
Profilaxis infecció post-quirúrgica	Amoxicil.lina/clavulàmic 30mg/kg/8h
Tractament tòpic a taponaments nassals	Gentamicina + dexametasona III gotes c/8h
Profilaxis d'úlceres	Ranitidina 1mg/kg/8h
Maneig del dolor	Paracetamol 15mg/kg/6h Metamizol 30mg/kg/6h

# QUIRÒFAN (II)

---

Extracció de 4 taponaments (aplicats post intervenció 10-11-09) sota sedoanalgèsia amb:

- Midazolam: 2 dosis de 0.1mg/kg EV
- Ketamina: 1 dosi d'1mg/kg EV



Fàrmacs que  
no presenten  
risc  
d'hipertèrmi  
a

# FÀRMACS SEGURS PER PACIENTS SUSCEPTIBLES A HM

Anestèsics endovenosos	Anestèsics generals inhalats no volàtils	Anestèsics locals	Opioids	Relaxants musculars	Benzodiazepines
Diazepam	Òxid nitrós	Articaina	Alfentanil	Mivacurio	Lorazepam
Etomidato		Bupivacaïna	Codeïna	Doxacurio	Flurazepam
Ketamina		Etidocaïna	Fentanil	Cisatracurio	Triazolam
Metohexital		Lidocaïna	Hidromorfona	Vecuroni	Halazepam
Midazolam		Levobupivacaïna	Meperidina	Pancuroni	Temazepam
Fenobarbital		Mepivacaïna	Metadona	Atracuri	Oxazepam
Propofol		Procaïna	Morfina	Rocuroni	Clorazepato
Tiopental		Prilocaina	Naloxona		Diazepam
		Ropivacaïna	Remifentanil, etc		Clordiazepòxid

# GENÈTICA

---

- Es sol·licita estudi molecular d'hipertèrmia maligne.

CARIOTIP de sang perifèrica que no mostra cap alteració cromosòmica ni numèrica ni estructural.



# DIAGNÒSTIC HM

---

- A. Test contractura muscular: test contracció muscular a cafeïna i halotà (CHCT)
- B. Test genètic
- c. Diagnòstic clínic



# TEST CONTRACTURA MUSCULAR

---

- Gold Standard
- Requereix biòpsia múscul esquelètic
- S'avalua la susceptibilitat de contracció del múscul quan s'exposa a halotà o cafeïna
- Sensibilitat: 100%
- Especificitat: 80%



# TEST GENÈTIC

---

- Limitació: no identificat panell complet de totes les mutacions responsables de HM.
- Sensibilitat variable.
- Aproximadament només detecta el 30% del pacients amb risc de HM.
- Prova menys invasiva i econòmica.



# DIAGNÒSTIC CLÍNIC

---

- Signes: hipercàpnia, rigidesa muscular, taquicàrdia, hipertèrmia, acidosi metabòlica, rabdomiòlisi.
- Escala de Larach: escala de puntuació clínica.
- Fer diagnòstic diferencial amb: sèpsies, feocromocitoma, hipertèrmia per mesures agressives d'escalfament, encefalopatia isquèmica, tirotoxicosis, síndrome tònico-clònic, síndrome neurolèptic maligne, distròfies musculars, síndromes miotònics.

**Table 2. Clinical Indicators for Use in Determining the Malignant Hyperthermia (MH) Raw Score**

Process	Indicator	Points	Raw Score Range	MH Rank	Description of Likelihood
Process I: Rigidity	Generalized muscular rigidity (in absence of shivering due to hypothermia, or during or immediately following emergence from inhalational general anesthesia)	15			
	Masseter spasm shortly following succinylcholine administration	15			
Process II: Muscle Breakdown	Elevated creatine kinase >20,000 IU after anesthetic that included succinylcholine	15			
	Elevated creatine kinase >10,000 IU after anesthetic without succinylcholine	15			
	Cola colored urine in perioperative period	10			
	Myoglobin in urine >60 µg/L	5			
	Myoglobin in serum >170 µg/L	5			
	Blood/plasma/serum K <sup>+</sup> >6 mEq/L (in absence of renal failure)	3			
Process III: Respiratory Acidosis	PET <sub>CO<sub>2</sub></sub> >55 mmHg with appropriately controlled ventilation	15	0	1	Almost never
	Arterial Pa <sub>CO<sub>2</sub></sub> >60 mmHg with appropriately controlled ventilation	15	3-9	2	Unlikely
	PET <sub>CO<sub>2</sub></sub> >60 mmHg with spontaneous ventilation	15	10-19	3	Somewhat less than likely
	Arterial Pa <sub>CO<sub>2</sub></sub> >65 mmHg with spontaneous ventilation	15	20-34	4	Somewhat greater than likely
	Inappropriate hypercarbia (in anesthesiologist's judgment)	15	35-49	5	Very likely
	Inappropriate tachypnea	10	50+	6	Almost certain
Process IV: Temperature Increase	Inappropriately rapid increase in temperature (in anesthesiologist's judgment)	15			
	Inappropriately increased temperature >38.8°C (101.8°F) in the perioperative period (in anesthesiologist's judgment)	10			
Process V: Cardiac Involvement	Inappropriate sinus tachycardia	3			
	Ventricular tachycardia or ventricular fibrillation	3			
Process VI: Family History (used to determine MH susceptibility only)	Positive MH family history in relative of first degree*	15			
	Positive MH family history in relative not of first degree*	5			
Other indicators that are not part of a single process†	Arterial base excess more negative than -8 mEq/L	10			
	Arterial pH <7.25	10			
	Rapid reversal of MH signs of metabolic and/or respiratory acidosis with iv dantrolene	5			
	Positive MH family history together with another indicator from the patient's own anesthetic experience other than elevated resting serum creatine kinase*	10			
	Resting elevated serum creatine kinase* (in patient with a family history of MH)	10			

Score pacient cas clinic:  
> 50



# PACIENTS SUSCEPTIBLES A HM

---

- Canviar i preparar màquina anestèsia: circuits, vaporitzadors...
- Utilitzar anestèsics segurs en pacients susceptibles de hipertèrmia maligna.
- Monitorització continua: temperatura, EtCO<sub>2</sub>, ECG...
- No es recomana l'ús profilàctic de dantrolè.



**Moltes gràcies**