

Hipertermia Maligna: Aspectos Moleculares y Clínicos

Ana Carolina de Carvalho Correia^{1,2}, Polyana Cristina Barros Silva^{1,2}, Bagnólia Araújo da Silva^{1,3}

Resumen: Correia ACC, Silva PCB, Silva BA – Hipertermia Maligna: Aspectos Moleculares y Clínicos.

Contenido: La hipertermia maligna (HM) es una enfermedad farmacogenética potencialmente letal que afecta a individuos genéticamente predispuestos. Se manifiesta en los individuos susceptibles en respuesta a la exposición a los anestésicos inhalatorios, relajantes musculares despolarizantes o actividad física extrema en ambientes calientes. Durante la exposición a esos agentes desencadenantes, existe un aumento rápido y constante de la concentración de calcio mioplasmático (Ca^{2+}) inducido por la hiperactivación de los receptores de rianodina (RYR1) del músculo esquelético, causando una alteración profunda en la homeostasia de Ca^{2+} , y caracterizando un estado hipermetabólico. RYR1, canales de liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático, es la principal región de susceptibilidad a la HM. Varias mutaciones en el gen que codifica la proteína RYR1 han sido identificadas, pero otros genes pueden estar involucrados también. Actualmente, el método estándar para el diagnóstico de la sensibilidad a la HM es el test de contractura muscular para la exposición al halotano-cafeína (CHCT) y el único tratamiento es el uso de dantroleno. Sin embargo, con los avances en el campo de la genética molecular, un pleno entendimiento de la etiología de la enfermedad puede ser suministrado, favoreciendo así el desarrollo de un diagnóstico preciso, menos invasivo, con el test de ADN, y también proporcionar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la HM. Por eso, esta breve revisión intenta integrar los aspectos clínicos y moleculares de la HM, reuniendo informaciones para lograr una mejor comprensión de esa canalopatía.

Descriptor: ANESTÉSICOS, Volátil; BLOQUEANTE MUSCULAR; Calcio; Hipertermia Maligna; Rianodina.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

INTRODUCCIÓN

La hipertermia maligna (HM) es un desorden farmacogenético potencialmente fatal. Durante una crisis de HM, los anestésicos inhalatorios, los relajantes musculares despolarizantes (succinilcolina) o una actividad física extrema en ambientes calientes son los detonantes para desencadenar una enorme acumulación de calcio (Ca^{2+}) en el mioplasma, conllevando a una aceleración del metabolismo y a una actividad contráctil del músculo esquelético. Ese estado hipermetabólico genera calor y conlleva a la hipoxemia, acidosis metabólica, rabdomiolisis y a un rápido aumento de la temperatura corporal, que puede ser fatal si no se reconoce y se trata rápidamente^{1,2}.

Esa liberación del Ca^{2+} en el mioplasma ocurre a causa de una despolarización de la membrana que induce a cambios conformacionales en los canales de calcio del tipo-L ($\text{Ca}_V\text{-L}$)

(o receptores dihidropiridínicos, DHPs) que conllevan a la activación de los canales de liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático (o receptores de rianodina del músculo esquelético subtipo 1, RyR1). Esa interacción funcional entre DHPs y RyRs, de transformar el impulso eléctrico en químico a menudo se conoce como acoplamiento excitación-contracción (E-C)^{3,4}.

Varias mutaciones en el gen RyR1 ya han sido identificadas y han sido implicadas en una amplia gama de canalopatías siendo ese defecto el principal responsable de la susceptibilidad a la HM. Sin embargo, otros genes pueden estar involucrados². Esa variación de genes relacionados con la susceptibilidad a la HM es la gran causa de las diferentes manifestaciones del síndrome⁵.

Por lo tanto, este trabajo intenta hacer una revisión sobre las bases moleculares y fisiológicas de los RyRs, además de delinear los factores fisiopatológicos y genéticos involucrados en la hipertermia maligna. Con el objetivo de presentar una fuente condensada y actualizada de información científica para profesionales del área de la salud e integrar los aspectos moleculares y clínicos para lograr una mejor comprensión de esa canalopatía.

RECEPTORES DE RIANODINA (RYRS)

Clasificación y ubicación

Los receptores de rianodina (RyRs) son canales de cationes de alta conductancia que liberan Ca^{2+} de las reservas intracelulares, tales como el retículo endo/sarcoplasmático (RE/RS)⁶. Los RyRs son omnipresentes en todos los tipos de cé-

Recibido del Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturales y Sintéticos Bioactivos, Universidad Federal del Estado de Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil.

1. Laboratorio de Tecnología Farmacéutica Prof. Delby Fernandes de Medeiros, Universidad Federal del Estado de Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

2. Doctoranda en Farmacología de Productos Naturales y Sintéticos Bioactivos, Universidad Federal del Estado de Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

3. Profesora Doctora, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Centro de Ciencias de la Salud, Universidad Federal del Estado de Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

Artículo sometido el 27 de octubre de 2011.

Aprobado para su publicación el 23 de enero de 2012.

Correspondencia para:

Dra. Ana Carolina de Carvalho Correia
Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturales e Sintéticos Bioativos
Universidade Federal da Paraíba
58051-970 – João Pessoa, PB, Brasil
E-mail: anacarolinacc@yahoo.com.br

lulas y están involucrados en una variedad de procesos celulares (acoplamiento E-C, neurotransmisión, secreción, etc.)⁴. Existen tres isoformas conocidas de RyRs en mamíferos y se clasificaron de acuerdo con el tejido que inicialmente fue identificado: RyR1 es la isoforma dominante en el músculo esquelético, a menudo conocido como receptor de rianodina esquelético; RyR2 se encuentra en el músculo cardíaco, también conocido como receptor de rianodina cardíaco; y RyR3 se expresa en bajos niveles en muchos tejidos, pero está principalmente asociado con el diafragma y el cerebro^{4,7}.

Estructura molecular

Los RyRs son homotetrámeros con una masa molecular de aproximadamente 560 kDa y se caracterizan por presentar una forma de campana⁸ (Figura 1). Presentan ~70% de la secuencia de aminoácidos homólogos y el mayor nivel de similitud está en la región C-terminal. En todas las isoformas la porción C-terminal de la proteína contiene los dominios transmembrana. Según análisis sistemáticas, sugerimos entre cuatro y 12 segmentos transmembranales por subunidad del RyR¹⁰ (Figura 2). También existe un gran dominio N-terminal citoplasmático, conteniendo sitios de conexión para proteínas y otros canales moduladores (ej. canales de Ca²⁺) que controlan el estado de actividad del RyR¹⁵. Cada subunidad del RyR está fuertemente asociada con una proteína de 12 kDa, FKBP12, que modula los parámetros de abertura (probabilidad de que el canal esté abierto y tiempo promedio de abertura)¹⁶.

Activadores y bloqueantes

Los receptores RyRs son regulados por varios procesos celulares, agentes fisiológicos, sustancias farmacológicas y por diferentes proteínas asociadas que figuran en las Tablas I y II.

Papel de los RyRs en el acoplamiento excitación-contracción (E-C)

Existe una clara evidencia de que los RyRs interactúan con los DHPRs en las proximidades del túbulo T en la membrana. Esa interacción funcional entre los DHPRs y RYRs es a menudo conocida como acoplamiento E-C, que es la transformación de una señal eléctrica en una señal química, y esos receptores desempeñan un importante papel en ese proceso⁴. Las tres isoformas de RyR genéticamente distintas (RyR1, RyR2 y RyR3) tienen una liberación de Ca²⁺ inducida por Ca²⁺ (CICR), un proceso por medio del cual el propio Ca²⁺ activa el canal para liberar Ca²⁺²⁸. El DHPR es un canal de Ca²⁺ del tipo L, también conocido como Ca_v1; la subunidad α de ese canal es la unidad formadora del poro, funciona como un sensor de voltaje y responde a variaciones del potencial de membrana. Esa subunidad α es la región donde existe una conexión de las dihidropiridinas. Hay varias isoformas de ese canal, siendo clasificadas de acuerdo con su ubicación, por ejemplo, el subtipo Ca_v1.1 está presente en el músculo esquelético y el Ca_v1.2 en el músculo cardíaco¹.

En el músculo esquelético el acoplamiento E-C no necesita la entrada de Ca²⁺ extracelular. La liberación de Ca²⁺ por el

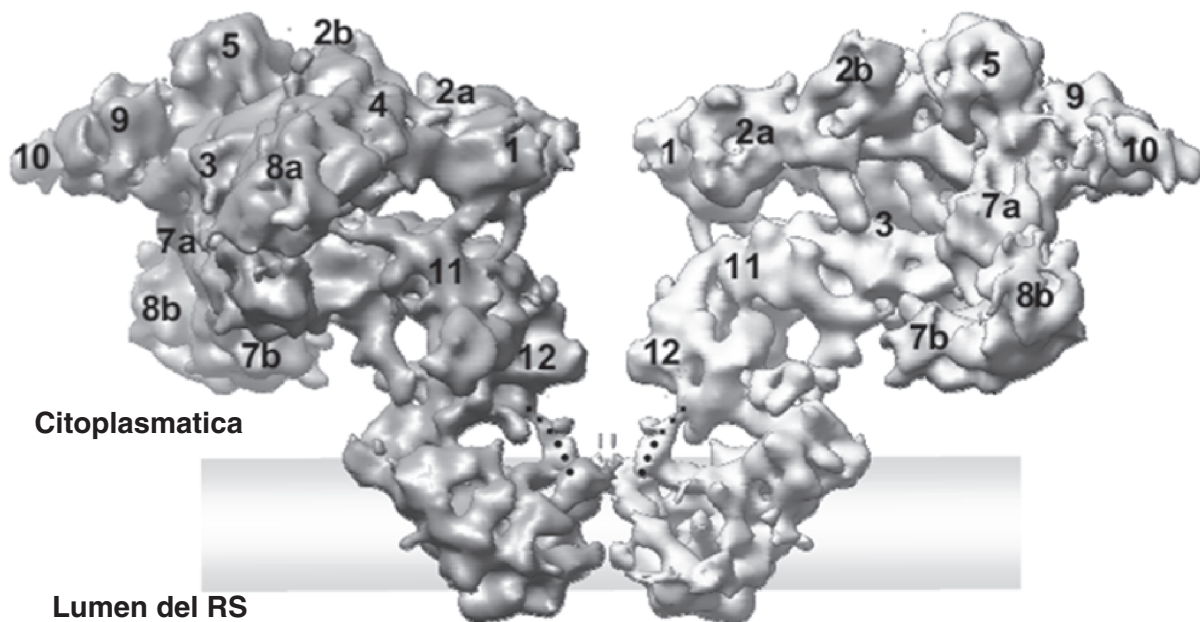


Figura 1 Dos Subunidades Opuestas del Tetrámero RyR1 aparecen en una Visión Lateral. Figura adaptada de Serysheva y col.⁹

Tabla I – Sustancias Exógenas que Regulan los RyRs

Nombre común	Naturaleza química	Efecto en la actividad de los RYRs	Intervalo de concentración	Uso farmacológico o clínico	Referencias
Rianodina	Alcaloide	+/-	nM-mM	Inadecuado	Fill y Copello ⁴
4-cloro-meta-cresol (CmC)	Fenol clorado	+	μM-mM	Fungicida	Mackrill ⁶ , Fessenden y col. ¹⁷
Cafeína	Metilxantina	+	mM	Estimulante	Mackrill ⁶
Dantrolene	Derivados da hidantoína	-	μM	Tratamiento de hipertermia maligna, espasticidad muscular	Mackrill ⁶ , Paul-Pletzer y col. ¹⁸
Procaína y tetracaína	Amino éster	-	μM-mM	Anestésico local	Mackrill ⁶ , Brum y col. ¹⁹
Rojo de rutenio	Colorante policatiónico	-	nM-μM	-	Mackrill ⁶

Tabla II – Agentes Fisiológicos que Regulan los RyRs

Nombre común	Naturaleza química	Efecto y en la actividad de los RYRs	Intervalo de concentración	Comentarios	Referencias
Ca ²⁺ citosólico	Ion	+/-	μM/mM	Inhibe o bloquea dependiendo de la concentración	Fill y Copello ⁴
ATP	Nucleótido	+	mM	RyR1 es más sensible al ATP que los otros subtipos de RyR	Copello y col. ²⁰
Mg ²⁺	Ion	-	mM	El Mg ²⁺ compete con el Ca ²⁺ por su sitio de activación en el RyR1	Copello y col. ²⁰ , Steele y Duke ²¹
Estado REDOX	Estado oxidante o reductor	+/-	-	Estado oxidante aumenta la actividad del canal e el estado reductor disminuye	Voss y col. ²²
ADP-ribosis cíclico	Metabolito de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP)	+	-	Puede activar la Ca ²⁺ -ATPasa, lo que indirectamente activa el receptor RYR	Copello y col. ²⁰ , Lukyanenko y col. ²³
Fosforilación	Adición de un grupo fosfato	+/-	-	Proteína cinasa A (PKA) activa y proteína fosfatasa 1 (PP1) bloquea el RYR	Reiken y col. ²⁴
Calmodulina	Proteína accesoria	+/-	nM	Activa con bajos niveles de Ca ²⁺ o bloquea con altos niveles de Ca ²⁺	Balshaw y col. ⁷ , Hamilton y col. ²⁵
Calsequestrina	Proteína accesoria	+/-	nM	Necesidad de más estudios	Fill y Copello ⁴ , Beard y col. ²⁶
FKPB12	Proteína accesoria	-	-	Disminuye la probabilidad de abertura y la frecuencia del RyR	Mackrill ⁶
Caltabina1	Proteína accesoria	-	-	Estabiliza es estado cerrado del RyR	Bellinger y col. ²⁷

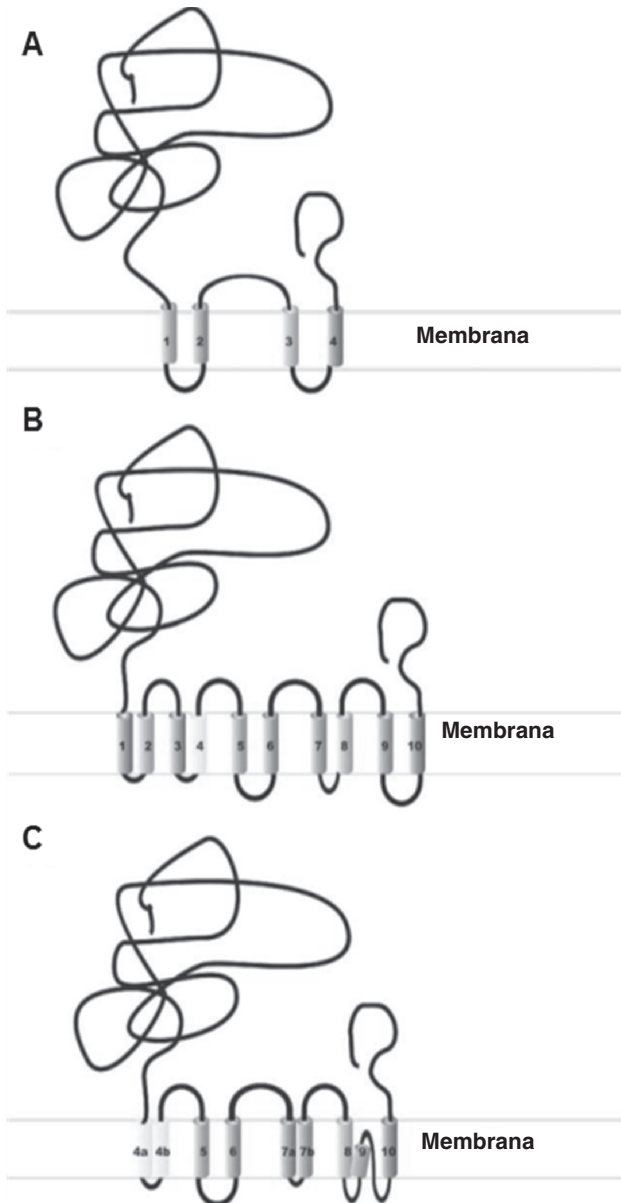


Figura 2. Modelos de Regiones Transmembranales del RyR1. (A) Modelo de Takeshima y col. ¹¹. (B) Modelo de Zorzato y col. ¹². (C) Modelo de Du y col. ¹³. Figura adaptada de Hamilton ¹⁴.

RyR1 (la isoforma predominante en el músculo esquelético) actúa por medio de un cambio conformacional del sensor de voltaje en el DHPR en la despolarización del túbulo T. Esa liberación de Ca^{2+} se entiende como siendo la liberación de Ca^{2+} inducida por la despolarización (DICR) ²⁹. Estructuralmente la organización del complejo DHPR-RyR1 se encuentra en la proporción de 4:1, donde el RyR1 está físicamente acoplado a cuatro $\text{Ca}_v1.1$ ⁴ (Figura 3A). En el músculo cardíaco, en contrapartida, la despolarización de la membrana plasmática activa el DHPR ($\text{Ca}_v1.2$) para permitir la entrada de Ca^{2+} extracelular en las células. El Ca^{2+} cuando entra, desencadena la liberación de Ca^{2+} por el RyR2 (la isoforma predominante en el corazón), por medio del mecanismo CICR (liberación de Ca^{2+} inducida por el propio Ca^{2+}) ³⁰. Estructuralmente

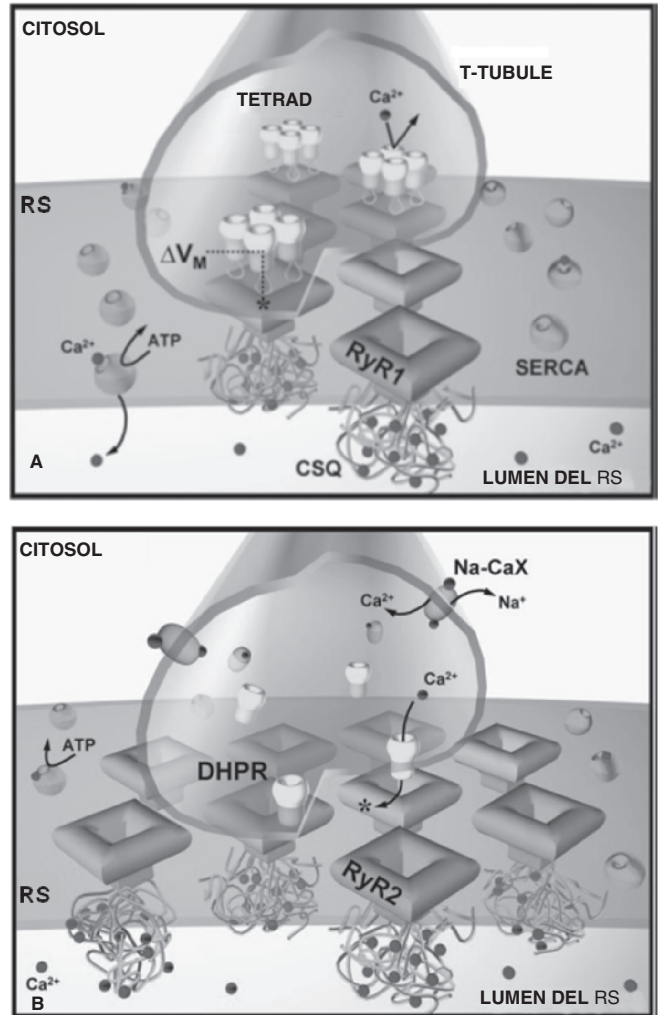


Figura 3 Organización del Complejo DHPR-RyR en los Músculos Esquelético (A) y Cardíaco (B). Figura retirada de Fill y col. ⁴.

la organización del complejo DHPR-RyR2 es muy diferente de la evidenciada en el músculo esquelético, en cerca de un $\text{Ca}_v1.2$ para cada cinco a diez RyR2, no estando alineados de forma altamente ordenada ⁴ (Figura 3B).

Canalopatías correlacionadas

Los RyRs son codificados por tres genes distintos localizados en los cromosomas humanos 19q13.1 (RyR1), 1q42.1–1q43 (RyR2) y 15q14-q15 (RyR3) ³¹. Las mutaciones en los dos RyR1 y RyR2 se relacionen con enfermedades ¹⁴.

Hasta la actualidad, más de 100 mutaciones en el gen RyR1 ya fueron identificadas y están agrupadas en tres regiones de las proteínas: N-terminal, Central y C-terminal ⁶. Esas mutaciones se han implicado en una extensa gama de condiciones, entre ellas están la susceptibilidad a la hipertermia maligna y varias miopatías congénitas, lo que incluye

enfermedad del núcleo central, miopatía de los múltiples minifocos con oftalmoplegia externa y raramente, la miopatía centronuclear. Aunque la hipertermia maligna sea predominantemente heredada, la enfermedad del núcleo central involucra tanto una herencia autosómica dominante como recesiva. La miopatía de los múltiples minifocos con oftalmoplegia externa está asociada con la herencia recesiva y con los defectos cuantitativos de la expresión del RyR1 ³².

Las mutaciones en el gen RyR2 están asociadas con dos formas de arritmia inducida por estrés, denominadas taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica tipo 1, y una forma de displasia arritmogénica del ventrículo derecho tipo 2. Existen más de 80 mutaciones relacionadas con el gen RyR2 y están agrupadas en tres regiones de las proteínas, análogas a la distribución de las mutaciones del RyR1 ⁶.

HIPERTERMIA MALIGNA

Concepto

La hipertermia maligna (HM), también conocida como hiperpirexia maligna, es un desorden potencial farmacogenético letal que afecta a individuos genéticamente predispuestos ^{2,33}.

Etiología

Se ha comprobado con efectividad que los individuos susceptibles a la HM tienen un desorden del músculo esquelético relacionado con una liberación descontrolada de Ca^{2+} del retículo sarcoplasmático ³³. Dos genes se conocen relacionados con la susceptibilidad a la HM y por los menos cuatro más están en proceso de identificación positiva ⁵ (Tabla III). Los individuos susceptibles a la HM responden de forma anormal cuando se exponen a los anestésicos inhalatorios (halotano, enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano), relajantes musculares despolarizantes (ej.: succinilcolina) o a una actividad física extrema en ambientes calientes ¹. Durante la exposición a esos agentes desencadenantes, se da un aumento rápido y constante de la concentración mioplasmática de Ca^{2+} a causa de la hiperactivación del RyR1, lo que provoca una profunda alteración en la homeostasis del Ca^{2+} y caracteriza un estado hipermetabólico ²⁷.

Epidemiología

La HM se describió en todos los grupos étnicos. La susceptibilidad ocurre igualmente en ambos sexos, aunque las crisis sean más comunes en los hombres. La incidencia de la HM anestésica es de 1/50.000 pacientes adultos y 1/15.000 niños, aunque se hayan descrito casos en edades extremas. La prevalencia real es difícil de definir a causa del apareamiento de individuos con ausencia o reacciones leves y de la penetración variable del rasgo heredado ^{34,35}. La penetración incompleta indica que aunque el individuo tenga la mutación

genética para la susceptibilidad a la HM, eso no quiere decir que esa disfunción se expresará durante el primero agente o incluso después de la exposición a un agente desencadenante ³⁵.

Fisiopatología

En condiciones normales, los niveles de Ca^{2+} en el mioplasma son controlados por el RyR1, por el DHPR y por el sistema Ca^{2+} -adenosina trifosfatasa (Ca^{2+} -ATPasa) ³⁵. En la crisis de HM existe una intensa alteración en la homeostasis del Ca^{2+} , en que la hiperactivación del RyR1 provoca un aumento en la concentración de Ca^{2+} citoplasmática, lo que trae como resultado la activación sustentada de la contracción muscular ¹⁸. A veces, el primer síntoma puede ser la presencia de un espasmo del músculo masetero. Esa señal se considera por muchos autores como una señal de sospecha del síndrome ⁵.

Los procesos de contracción muscular y de reabsorción de ese exceso de Ca^{2+} consumen grandes cantidades de ATP y generan un exceso de calor (hipertermia), que es la marca de la enfermedad ¹⁸. El agotamiento de las reservas de ATP rompe la membrana del músculo esquelético y produce una extravasación de los constituyentes celulares, que incluyen potasio, creatina, fosfatos y mioglobina. La pérdida del potasio a partir de las células del músculo trae una acidosis metabólica y arritmias cardíacas ³⁷. La disminución de la concentración de ATP causa una rigidez muscular, una vez que la presencia de ATP se hace necesaria para permitir la relajación muscular, además de la asociación de filamentos de actina y miosina para que el músculo quede rígido e inextensible ¹⁸.

Un aumento potencial en el consumo de oxígeno por medio de la glucólisis y del metabolismo aeróbico descontrolados conlleva a la hipoxia celular, acidosis láctica progresiva y al exceso de generación de dióxido de carbono ³⁴. Por eso, el signo inicial más común de la hipertermia maligna aguda es un aumento inexplicable en los valores de la capnografía ($EtCO_2$), método que evalúa el gradiente de CO_2 presente en la espiración, en la cual el exceso de CO_2 espirado no se reduce con facilidad con la ventilación aumentada en minutos. Esa elevación del $EtCO_2$ está asociada con la presencia de taquicardia (a causa de la estimulación simpática por la acidosis) ⁵.

Ese estado hipermetabólico genera calor y conlleva a la hipoxemia, acidosis metabólica, rhabdomiólisis (destrucción de las células musculares) y a un rápido aumento de la temperatura corporal, que puede ser fatal si no se reconoce y se trata a tiempo ².

Signos y síntomas

El inicio de la hipertermia maligna aguda está anunciado por uno o más signos de hipermetabolismo sistémico durante o inmediatamente después de la administración de algún agente desencadenante ³⁴. Los primeros síntomas son la taquicar-

Tabla III – Resumen de la Clasificación de las Mutaciones Genéticas Asociadas con la Susceptibilidad para la Hipertermia Maligna

Mutación	Localización	Comentarios
MSH1	Mutación asociada con el gen RyR1 en el locus cromosómico 19q13.1.	Mutación más frecuentemente descrita (> 50%).
MSH2	Mutación asociada con el locus cromosómico 17q11.2-q24, relacionado con el canal de sodio dependiente de voltaje del músculo esquelético. Posible gen: SCN4A	Descrita en las familias norteamericanas y sudafricanas.
MSH3	Mutación asociada con el locus cromosómico 7q21-q22, correspondiente al sitio que codifica la subunidad $\alpha 2/\Delta$ del receptor dihidropiridina, sensor de voltaje del túbulo-T para el RyR. Posible gen: CACNL2A	Los genes causantes todavía no han sido ubicados.
MSH4	Mutación asociada con el locus cromosómico 3q13.1.	Los genes causantes todavía no han sido ubicados.
MSH5	Mutación asociada con el gen codificador de la subunidad $\alpha 1$ del receptor de dihidropiridina en el locus cromosómico 1q32. Gen CACLN1A3P	Presente en el 1% de los casos de hipertermia maligna.
MSH6	Mutación asociada con el locus cromosómico 5p.	La validez para la mutación MSH6 tiene que ser confirmada.

Adaptado de Gómez ⁵, Litman y col. ³⁴.

dia, hiperventilación, rigidez muscular localizada, cianosis, arritmias, sudoración profunda e hipertermia. La crisis de HM puede manifestarse tardíamente y de manera recurrente, incluso después de la interrupción de la administración del agente desencadenante en un 20% de los casos, y puede ocurrir fiebre por encima de los 40°C, cianosis, mala perfusión cutánea, inestabilidad presórica y rigidez muscular generalizada ³⁵.

Las complicaciones adicionales y potencialmente fatales incluyen la coagulación intravascular diseminada, la insuficiencia cardíaca congestiva, la isquemia intestinal y el síndrome compartimental de los miembros asociado a un edema muscular profundo ³⁴.

Diagnóstico

Clinico

El diagnóstico de la HM se basa en las presentaciones clínicas y laboratoriales. La HM puede manifestarse inmediatamente después de la exposición a los agentes desencadenantes o incluso algunas horas después de la interrupción de su administración. Sin esa exposición previa, normalmente no se puede identificar a un paciente susceptible, lo que hace con que el diagnóstico clínico sea bastante difícil ^{33,35,38}.

Las crisis se clasifican de acuerdo con su presentación clínica y los síntomas pueden variar de acuerdo con la intensidad de la crisis, de forma fulminante hasta los cuadros abortivos ³⁵ (Tabla IV).

Las manifestaciones iniciales más comunes aparecen en la Tabla V. Aunque sean inespecíficas, tales manifestaciones iniciales asociadas con la exposición a los agentes desencade-

nantes, en ausencia de otra causa aparente, serán suficientes para establecer un diagnóstico preliminar de HM y llevarnos inmediatamente al tratamiento. La HM podrá evolucionar rápidamente, lo que acarrea el surgimiento de más manifestaciones clínicas y laboratoriales (Tabla V). Entre 12 y 24 horas a partir del inicio de la crisis, se observa el pico de los niveles plasmáticos de la enzima creatino cinasa (CPK). La confirmación de la susceptibilidad dependerá del resultado del test de contractura al halotano y a la cafeína (TCHC), indicado solamente después de tres meses posteriores a la crisis ³⁵.

Laboratorial – Susceptibilidad a la HM

Creatino cinasa (CPK) en reposo

La elevación de la CPK aparece en un 50% de los parientes de pacientes con hipertermia maligna anestésica. La presencia de CPK elevado en reposo, excluyendo en un ejercicio extenuante o trauma muscular, tiene un valor relativo solo para los parientes de casos susceptibles. Sin cualquier otra explicación, los niveles elevados de CPK en reposo nos traen la sospecha de miopatía. Tales alteraciones son comunes y no justifican la dosificación de CPK plasmática en la población en general ³⁹.

Test de contracción a la exposición al halotano-cafeína (TCHC)

Incluso en los casos clásicos, la confirmación diagnóstica es obligatoria, porque será a partir de los casos confirmados que se hará la planificación de la investigación en los pa-

Tabla IV – Clasificación de las Crisis de Hipertermia Maligna

Fulminante clásica: potencialmente fatal; múltiples manifestaciones metabólicas y musculares.	Fulminante
Moderada: manifestaciones metabólicas y musculares sin la gravedad de la forma fulminante.	Abortivas
Leve: discretas alteraciones metabólicas sin las manifestaciones musculares.	Espasmo del masetero
Rigidez del masetero con evidencias de lesión muscular (p. ej., elevación de la creatinoquinasa sérica y mioglobinuria).	
Rigidez del masetero asociada con alteraciones metabólicas (p. ej., elevación de la temperatura, arritmias cardíacas).	
Rigidez del masetero aislada.	
Muerte súbita o parada cardíaca inexplicadas durante la anestesia.	Atípicas
Otras: fiebre postoperatoria, rabdomiólisis, insuficiencia renal, antecedentes familiares sospechosos.	

Adaptado de Amaral y col. ³⁵.

Tabla V – Manifestaciones Clínicas de las Crisis de Hipertermia Maligna

Clínicas	Laboratoriales
Inicial	
Taquicardia Elevación progresiva del CO ₂ exhalado Taquipnea Rigidez muscular localizada (incluyendo rigidez de masetero) Cianosis Arritmias Hipertermia Sudoración profusa	Hipercapnia (acidosis respiratoria) Acidosis metabólica Hiperlactidemia Hipercalemia Desaturación venosa central
Tardía	
Fiebre que rebasa los 40°C Cianosis Mala perfusión cutánea Inestabilidad presórica Rigidez muscular generalizada	Mioglobinemia Elevación de la creatinoquinasa plasmática Elevación de la creatininemia Coagulación intravascular diseminada

Adaptado de Amaral y col. ³⁵.

rientes de los afectados. El test estándar adoptado para el diagnóstico de HM es el test de la contracción a la exposición al halotano-cafeína (TCHC) ³⁵. Por medio del análisis de la respuesta contráctil a la exposición a la cafeína y al halotano se puede hacer el desglose como pacientes susceptibles (MHS) cuando la respuesta es anormal tanto para el halotano como para la cafeína; normales (MHN) cuando la respuesta es normal tanto al halotano como a la cafeína; y equivocados (MHE) cuando la respuesta es anormal para el halotano o para la cafeína. Todos los pacientes diagnosticados como MHE son tratados como MHS a causa de la susceptibilidad. El diagnóstico clínico es considerado positivo cuando existe

una contracción $\geq 0,5$ g para el halotano 3% y $\geq 0,3$ g para 2 mM de cafeína ⁴⁰.

El procedimiento de la preparación de la biopsia muscular difiere de acuerdo con los laboratorios. Unos siguen el protocolo de los Estados Unidos (97% de sensibilidad, pero con una baja especificidad con 22% de falsos positivos), y otros secundan el protocolo europeo, también conocido como test de la contractura *in vitro*, que difiere del protocolo norteamericano solamente porque incluye el uso de la rianodina o 4-clo-ro-m-cresol (99% de sensibilidad y 94% de especificidad) ⁵.

En Brasil, tanto el Centro de Biopsia Muscular de la Universidad Federal de Rio de Janeiro como el Cedhima (Centro

de Estudio, Diagnóstico e Investigación de Hipertermia Maligna) de la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo, usan el protocolo norteamericano para el diagnóstico de HM ⁴¹.

Test genético

A partir del primer caso relatado de HM, ya sospechábamos que fuera un desorden con herencia familiar ⁴⁰. Con la demostración de que una mutación en el gen que codifica el RyR1 en la musculatura de cerdos era la base de la HM, aumentó la expectativa de un simple test de ADN en los seres humanos para su diagnóstico. Sin embargo, esa expectativa todavía no fue concretada porque existen muchas mutaciones en el músculo esquelético que pueden ser la causa para las diferentes formas del síndrome ⁴² (Tabla III).

Las mutaciones relacionadas con los seis genes citados corresponden a cerca de un 50% de las familias investigadas; en las familias restantes el gen involucrado todavía no se conoce ³⁹. Además de eso, y a pesar de que la mutación MHS1 haya sido la única causa genética para MHS directa, la presencia adicional de las mutaciones MHS3, MHS4 o MHS6 puede interactuar y aumentar la expresión del fenotipo en algunos individuos ⁴⁰.

No obstante, con el pasar del tiempo, un test de exactitud con base en el DNA que se aplica a la mayoría de los pacientes, estará a disposición, y una vez identificada la mutación en un caso de HM, todos los miembros de la familia podrán ser testados para aquella mutación exclusiva a partir de una muestra de sangre. Un gran esfuerzo internacional está en marcha para clarificar la base genética molecular para la HM ⁴².

Tratamiento

El protocolo de tratamiento de la hipertermia maligna, internacionalmente recomendado, se basa en la interrupción de la exposición a los agentes desencadenantes, administración de medicamento específico (dantroleno) y medidas de apoyo o destinadas a la prevención de complicaciones asociadas, tales como:

1. Reemplazo del circuito de anestesia por otro no contaminado por agente anestésico;
2. Hiperventilación del paciente con O₂ 100%;
3. Enfriamiento externo y si fuere necesario, también interno;
4. Corrección de la acidosis metabólica;
5. Reducción de la hipercalemia;
6. Corrección de las arritmias cardíacas;
7. Mantenimiento de la diuresis ^{33,35}.

Dantroleno

El dantroleno fue originalmente sintetizado por Snyder y col. en 1967. Fue revelado como poseedor de propiedades relajantes musculares después de la administración intravenosa en animales. Los estudios demostraron que esas propiedades relajantes son a causa de la depresión del acoplamiento excitación-contracción (E-C). Se usó en un comienzo como relajante muscular en el tratamiento a largo plazo de la espasticidad de la musculatura esquelética ⁴³. Ese medicamento ha sido usado desde 1975, pero hoy su uso clínico se restringe a la hipertermia maligna ^{44,45}.

El dantroleno bloquea los RyRs, y actúa directamente sobre las isoformas RyR1 y RyR3, reduce la activación del canal por la calmodulina y disminuye la sensibilidad del canal al Ca²⁺. El RyR2 no se bloquea por el dantroleno, lo que explica el hecho de que el medicamento no tenga un efecto ionotrópico negativo sobre el corazón ^{7,10,46}.

La estructura molecular del dantroleno, un derivado hidantoinico, es planar. Es altamente lipofílico y por los tanto, poco soluble en agua. Eso creó problemas para su introducción en la práctica clínica hasta la década de 1980. El uso generalizado tuvo que esperar una adecuada preparación intravenosa ⁴⁷. Hoy por hoy, el dantroleno está disponible para uso intravenoso en frascos que contienen 20 mg de dantroleno sódico liofilizado adicionados a 3 g de manitol para mejorar la solubilidad en el agua. El contenido de los frascos debe ser disuelto en 60 mL de agua, lo que produce una concentración final de dantroleno de 0,33 mg.mL⁻¹ en pH 9,5. La solución alcalina resultante es altamente irritante para las venas periféricas y debe ser inyectada en una vena de gran calibre o ser infundida rápidamente ⁴³.

La preparación y la administración rápidas del dantroleno son imprescindibles. La terapia se inicia con la administración de 2,5 mg.kg⁻¹ y debe ser repetida en intervalos de cinco minutos hasta la normalización del estado hipermetabólico y el desaparecimiento de todos los síntomas de la HM ⁴⁸. La infusión intravenosa continua de dantroleno en 10 mg.kg⁻¹ debe administrarse por lo menos 24 horas después de la terapia inicial exitosa. La terapia de apoyo incluye el enfriamiento corporal, la administración de bicarbonato de sodio para tratar la acidosis, betabloqueantes o lidocaína en caso de persistencia de las arritmias cardíacas y furosemida e infusión de glucosa-insulina en el caso de hipercalemia, hipercalcemia y mioglobinuria. Por lo tanto, el rápido diagnóstico produce un tratamiento exitoso en la mayoría de los pacientes ⁴³.

Azumoleno

El azumoleno es 30 veces más soluble en agua que su análogo el dantroleno. Eso se debe a la sustitución del grupo funcional para-nitrofenol del dantroleno por el grupo para-bromofenilo. Cuando se le compara con el dantroleno, el azumoleno se presenta equipotente en el tratamiento y en la prevención de las manifestaciones clínicas de la crisis de la HM inducida por el halotano o la succinilcolina. En los estudios *in vitro*,

se presentó equipotente para la relajación de la musculatura esquelética en cerdos, e *in vivo* fue más potente en inhibir las contracciones del músculo gastrocnemio. Ese medicamento puede ser útil para el tratamiento de la HM en el futuro. Sin embargo, por motivos económicos, todavía no fue introducido en la práctica clínica ⁴³.

PERSPECTIVAS

La elucidación de la base genética molecular de la HM pretende obtener un diagnóstico presintomático, sin la necesidad de biopsias, además de un completo entendimiento de la etiología de la enfermedad. Con el progreso del mapeo del genoma humano, se vislumbra un futuro promisorio en la caracterización de nuevas mutaciones relacionadas con ese síndrome y en el descubrimiento de la heterogeneidad genética de la HM, ya que las variaciones fenotípicas del síndrome deben ser causadas por interacciones de diversos genes que todavía no se conocen, como el gen RyR1.

En los últimos años ha existido un gran avance en el entendimiento de la dinámica de la liberación del Ca²⁺ a través del RyR1, a partir de varias proteínas moduladoras de ese receptor. Por tanto, las investigaciones más abarcadoras sobre esas muchas proteínas moduladoras representan potenciales objetivos terapéuticos. Frente a eso, estudios relacionados con las propiedades del RyR1 podrán generar resultados que se puedan aplicar a la práctica clínica, como fármacos que aumenten o interrumpan las interacciones de esas proteínas moduladoras al RyR1 y así proporcionar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la HM.

REFERENCIAS

- Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F – Muscle channelopathies and critical points in functional and genetic studies. *J Clin Invest*, 2005;115:2000-2009.
- Carpenter D, Robinson RL, Quinell RJ et al. – Genetic variation in RYR1 and malignant hyperthermia phenotypes. *Br J Anaesth*, 2009;1-11.
- Lueck JD, Goonasekera SA, Dirksen RT – Ryanodinopathies: Muscle Disorders Linked to Mutations in Ryanodine Receptors. *Basic Appl Myol*, 2004;14(5):345-358.
- Fill M, Copello JA – Ryanodine receptor calcium release channels. *Physiol Rev*, 2002;82:893-922.
- Gómez JRO – Anestesia en la hipertermia maligna. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 2008;55:165-174.
- Mackrill JJ – Ryanodine receptor calcium channels and their partners as drug targets. *Biochem Pharmacol*, 2010;79:1535-1543.
- Balshaw DM, Yamaguchi N, Meissner G – Modulation intracellular Calcium-release channels by calmodulin. *J Memb Biol*, 2002;185:1-8.
- Kovacs E, Xub L, Pasek, DA et al. – Regulation of ryanodine receptors by sphingosylphosphorylcholine: Involvement of both calmodulin-dependent and -independent mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010;401:281-286.
- Serysheva II, Ludtke SJ, Baker ML et al. – Subnanometer-resolution electron cryomicroscopy-based domain models for the cytoplasmic region of skeletal muscle RyR channel. *Proc Natl Acad Sci*, 2008;105:9610-9615.
- Meissner G – Molecular regulation of cardiac ryanodine receptor ion channel. *Cell Calcium* 2004;35:621-628.
- Takehima H, Nishimura S, Matsumoto T et al. – Primary structure and expression from complementary DNA of skeletal muscle ryanodine receptor. *Nature*, 1989;339:439-445.
- Zorzato F, Fujii J, Otsu K et al. – Molecular cloning of cDNA encoding human and rabbit forms of the Ca²⁺ release channel (ryanodine receptor) of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum. *J Biol Chem*, 1990;265(4):2244-2256.
- Du GG, Avila G, Sharma P et al. – Role of the sequence surrounding predicted transmembrane helix M4 in membrane association and function of the Ca (2+) release channel of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum (ryanodine receptor isoform 1). *J Biol Chem*, 2004;279(36):37566-37574.
- Hamilton SL – Ryanodine receptors. *Cell Calcium*, 2005;38:253-260.
- Marks AR – Ryanodine Receptors, FKBP12, and Heart Failure. *Front Biosci*, 2002;7:970-977.
- Samsò M, Wagenknecht T, Allen PD – Internal structure and visualization of transmembrane domains of the RyR1 calcium release channel by cryo-EM. *Nature Struct Biol*, 2005;12(6):539-544.
- Fessenden JD, Perez CF, Goth S et al. – Identification of a Key Determinant of Ryanodine Receptor Type 1 Required for Activation by 4-Chloro-m-cresol. *J Biol Chem*, 2003;278(31):28727-28735.
- Paul-Pletzer K, Yamamoto T, Bhat MB et al. – Identification of a dantrolene-binding sequence on the skeletal muscle ryanodine receptor. *J Biol Chem*, 2002;277:34918-34923.
- Brum G, Piriz N, DeArmas R et al. – Differential Effects of Voltage-Dependent Inactivation and Local Anesthetics on Kinetic Phases of Ca21 Release in Frog Skeletal Muscle. *Biophys J*, 2003;85:245-254.
- Copello JA, Barg S, Sonleitner A et al. – Differential activation by Ca²⁺, ATP and caffeine of cardiac and skeletal muscle ryanodine receptors after block by Mg²⁺. *J Membr Biol*, 2002;187:51-64.
- Steele DS, Duke AM – Defective Mg²⁺ regulation of RyR1 as a causal factor in malignant hyperthermia. *Arch Biochem Biophys*, 2007;458:57-64.
- Voss AA, Lango J, Ernst-Russell M et al. – Identification of hyperreactive cysteines within ryanodine receptor type 1 by mass spectrometry. *J Biol Chem*, 2004;279:34514-34520.
- Lukyanenko V, Gyorke I, Wiesner TF et al. – Potentiation of Ca(2+) release by cADP-ribose in the heart is mediated by enhanced SR Ca(2+) uptake into the sarcoplasmic reticulum. *Circ Res*, 2001;89:614-622.
- Reiken S, Lacampagne A, Zhou H et al. – PKA phosphorylation activates the calcium release channel (ryanodine receptor) in skeletal muscle: defective regulation in heart failure. *J Cell Biol*, 2003;160:919-928.
- Hamilton SL, Serysheva I, Strasburg GM – Calmodulin and Excitation-Contraction Coupling. *News Physiol Sci*, 2000;15:281-284.
- Beard NA, Sakowska MM, Dulhunty AF et al. – Calsequestrin is an inhibitor of skeletal muscle ryanodine receptor calcium release channels. *Biophys J*. 2002;82:310-320.
- Bellinger AM, Mongillo M, Marks AR – Stressed out: the skeletal muscle ryanodine receptor as a target of stress. *J Clin Invest*, 2008;118(2):445-453.
- Endo M – Calcium-induced calcium release in skeletal muscle. *Physiol Rev*, 2009;89:1153-1176.
- Murayama T, Kurebayashi N – Two ryanodine receptor isoforms in nonmammalian vertebrate skeletal muscle: Possible roles in excitation-contraction coupling and other processes. *Progress in Biophys. and Mol. Biol*, 2010;1-10.
- Bers DM – Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*, 2002;415:198-205.
- Islam MS – The ryanodine receptor calcium channel of beta-cells: molecular regulation and physiological significance. *Diabetes*, 2002;51:1299-1309.
- Zhou H, Lillis S, Loy RE et al. – Multi-minicore disease and atypical periodic paralysis associated with novel mutations in the skeletal muscle ryanodine receptor (RYR1) gene. *Neuromuscular Disorders*, 2010;20:166-173.
- Rosenberg H, Davis M, James D et al. – Malignant Hiperthermia. *Orphanet encyclopedia*, 2004;1-14.
- Litman RS, Rosenberg H – Malignant Hyperthermia – Update on Susceptibility Testing. *Am Med Assoc*, 2005;293(23):2918- 2924.

35. Amaral JLG, Carvalho RB, Cunha LBP et al. – Hipertermia Maligna. In: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina (orgs). Projeto Diretrizes. São Paulo: AMB/CFM, 2009. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/058.pdf>.
36. Parness J, Bandschapp O, Girard T – The myotonias and susceptibility to malignant hyperthermia. *Anesth Analg*, 2009;109(4):1054-1064.
37. Ali SZ, Taguchi A, Rosenberg H – Malignant hyperthermia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2003;17(4):519-533.
38. Hopkins PM – Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth*, 2000;85(1):118-128.
39. Silva HCA, Bahia VS, Oliveira RAA et al. – Susceptibilidade à hipertermia maligna em três pacientes com síndrome maligna por neurolépticos. *Arq Neuropsiquiatr*, 2000;58(3-A):713-719.
40. Hernandez JF, Secret JA, Hill L et al. – Scientific advances in the genetic understanding and diagnosis of malignant hyperthermia. *J PeriAnesth Nur*, 2009;24(1):19-34.
41. Hors CP, Garicochea B – Bases genéticas da hipertermia maligna. *Rev Bras Anesthesiol*, 1999;49(4):277-281.
42. Rosenberg H, Antognini JF, Muldoon S – Testing for malignant hyperthermia. *Anesthesiol*, 2002;96:232-237.
43. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M et al. – Dantroleno: a review of its pharmacology, therapeutic use, and new developments. *Anaesth*, 2004;59:364-373.
44. Lin CM, Neeru S, Doufas AG et al. – Dantroleno reduces the threshold and gain for shivering. *Anesth Analg*, 2004;98(5):1318-24.
45. Hadad E, Cohen-Sivan Y, Heled Y et al. – Clinical review: treatment of heat stroke: should dantroleno be considered? *Crit Care*, 2005;9(1):86-91.
46. Muehlschlegel S, Sims JR – Dantroleno: mechanisms of neuroprotection and possible clinical applications in the neurointensive care unit. *Neurocrit Care*, 2009;10(1):103-115.
47. Thorell WE, Leibrock LG, Agrawal SK – Role of RyRs and IP3 receptors after traumatic injury to spinal cord white matter. *J Neurotrauma*, 2002;19(3):335-342.
48. Gronert GA, Antognini JF, Pessah IN – Malignant hyperthermia. Em: Miller RD, ed. *Anesth*, 5th edn. Philadelphia:Churchill Livingstone, 2000;1033-1052.