

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA  
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



## **HIPERTEMIA MALIGNA EN CERDOS**

**POR**

**ULISES SANCHEZ DE JESUS**

**MONOGRAFIA**

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA**

**OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**TORREÓN, COAHUILA**

**DICIEMBRE DEL 2015**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA  
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

## HIPERTERMIA MALIGNA EN CERDOS

POR

ULISES SÁNCHEZ DE JESUS

MONOGRAFIA

QUE SE SOMETE A LA CONSIDERACIÓN DEL H. JURADO  
EXAMINADOR COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO  
DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

APROBADA POR

PRESIDENTE:

MVZ. J. GUADALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ

VOCAL:

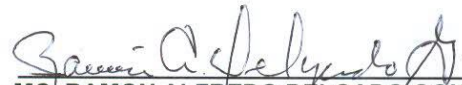
DR. FERNANDO ULISES ADAME DE LEON

VOCAL:

MC. ARACELY ZUÑIGA SERRANO

VOCAL SUPLENTE:

MVZ. RODRIGO T. SIMON ALONSO



MC. RAMON ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ  
COORDINADOR DE LA DIVISIÓN DE CIENCIA ANIMAL



Coordinación de la División  
Regional de Ciencia Animal

TORREÓN, COAHUILA

DICIEMBRE DE 2015

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA  
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

## HIPERTERMIA MALIGNA EN CERDOS

POR

**ULISES SÁNCHEZ DE JESUS**

MONOGRAFIA

QUE SE SOMETE A LA CONSIDERACIÓN DEL COMITÉ DE ASESORÍA COMO  
REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

APROBADA POR

  
\_\_\_\_\_  
MVZ. J. GUDALUPE RODRÍGUEZ MARTÍNEZ

  
\_\_\_\_\_  
MC. RAMON ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ  
COORDINADOR DE LA DIVISION DE CIENCIA ANIMAL de la División  
Regional de Ciencia Animal



TORREÓN, COAHUILA

DICIEMBRE DE 2015

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mis padres** por brindarme la oportunidad de estudiar la carrera de MVZ y brindarme su confianza y apoyo.

**Al DR. José Guadalupe Rodríguez Martínez** por la orientación dada en la construcción del trabajo de titulación para la obtención del título de MVZ

**A la Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro** por las enseñanzas y oportunidades en la solución de problemas que se encuentran día a día en la vida cotidiana de un MVZ.

## DEDICATORIAS

**A mis padres** Pedro Sánchez Becerril y Julia de Jesús Jiménez por brindarme el apoyo necesario para lograr obtener el título de MVZ que nunca permitieron que diera un paso atrás en el transcurso de la carrera.

**A mis hermanos** por el cariño y apoyo en la realización de mi vida profesional brindando fuerza para continuar con esta.

**A mis amigos** por brindarme su apoyo al necesitar de ellos cuando me encontraba en apuros en el transcurso de la carrera de MVZ

**A mis abuelos** por darme su cariño durante el transcurso de la carrera y darme la bendición durante los viajes realizados en las distintas vacaciones proporcionadas durante los ciclos escolares.

## CONTENIDO

RESUMEN.....	iv
I.- INTRODUCCION.....	1
II.- DEFINICION.....	2
III.- HISTORIA.....	3
IV.- DESCRIPCION.....	4
V.- SIGNOS.....	5
VI.- EPIDEMIOLOGIA.....	7
VII.- FISIOPATOLOGIA.....	8
VIII.- GENETICA.....	10
IX.- PATOGENIA.....	12
X.- ETIOLOGIA.....	13
XI.- TRATAMIENTO.....	14
XII.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	15
XIII.- DIAGNOSTICO.....	16
XIV.- ANESTESIA.....	17
XV.- CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFIA.....	20

## RESUMEN

La Hipertermia Maligna (HM), es una enfermedad farmacogenética la cual se presenta como una respuesta hipermetabólica a los agentes de inhalación como halotano, isoflurano, sevoflurano, desflurano, el relajante muscular succinilcolina. Así mismo a los factores estresantes tales como el ejercicio vigoroso, calor y manejo de los animales que serán sometidos a sacrificio para el consumo humano, otras actividades como la reproducción el cambio de corral, transporte de los animales pueden desencadenar la enfermedad. Es también conocida como, muerte durante el transporte, carne de cerdo pálida, blanda y exudativa y necrosis muscular del lomo. Este trastorno resulta en un estado hipermetabólico, donde los signos y síntomas de HM están relacionados con una liberación incontrolada de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular del músculo esquelético del retículo sarcoplásmico (SR) lo cual provoca signos como la elevación del  $\text{CO}_2$ , hipertermia, rigidez muscular, en casos donde no es tratada a tiempo puede ocurrir rabiomólisis del músculo esquelético, hiperpotasemia y posible muerte, esto después de estar expuesto a los anestésicos antes mencionados o estrés físico. Los animales de edad joven adulto son susceptibles a este padecimiento cuando se encuentran en un peso que oscila entre los 80 y 100Kg y se someten a los factores estresantes mencionados anteriormente.

El tratamiento que se recomienda en estos casos es la utilización de dantroleno sódico a una dosis de 2mg por kg hasta que el paciente se encuentre estable posteriormente se le administrara cada 6 a 8 horas según se crea conveniente para la mejora del paciente.

**Palabras clave:** Gen RYR1, Farmacogenética, Hipertermia, Cerdos, Síndrome de estrés porcino

## I.- INTRODUCCION

El Síndrome Estrés Porcino (SSP) o Hipertermia Maligna (HM) es una enfermedad hereditaria monogénica recesiva que se caracteriza por un desorden neuromuscular con un locus autosomal único, denominado inicialmente gen halotano (HAL) y actualmente llamado gen receptor de la rianodina "Ryr1"(Shen, 1992). Se caracteriza por la perturbación de la homeostasis del calcio en el músculo esquelético. Los anestésicos volátiles y el efecto de la succinilcolina puede inducir este síndrome muscular, hipermetabólico debido a la liberación de calcio sarcoplásmico incontrolada a través de receptores la liberación de calcio funcionalmente alterados, lo que resulta en hipoxemia, la hipercapnia, taquicardia, rigidez muscular, acidosis, hiperpotasemia y la hipertermia en individuos susceptibles (Schneiderbanger *et al.*, 2014). Provoca la muerte de los animales o una disminución de la calidad de sus productos cárnicos. Estos problemas surgen en los animales afectados cuando están bajo condiciones de estrés, como el originado durante el transporte (Manuel, 2005 ). Antiguamente, el diagnóstico de esta enfermedad se realizaba con la prueba del halotano. Los avances en el campo de la genética molecular han puesto claramente en evidencia el descubrimiento de la equivalencia entre el SSP y la mutación del gen Ryr1 en el nucleótido 1843 (Fujji, 1991). La forma más común de la hipertermia maligna puede desencadenarse por los agentes anestésicos volátiles y puede ser fatal si no se trata rápidamente (Rosenberg *et al.*, 2015). Numerosos factores podrían estar implicados en el desencadenamiento de HM como edad, tipo de anestesia, la temperatura ambiental, la administración simultánea de medicamentos, composición genética y el grado y el tipo de estrés. Todos los anestésicos inhalados, excepto el óxido nitroso son factores desencadenantes de HM. No existe evidencia de que otras drogas anestésicas parezcan ser factores desencadenantes, incluyendo propofol y ketamina (Altamirano *et al.*, 2014). A raíz de varias observaciones, se creó un protocolo estandarizado en pruebas de contractura in vitro por el Grupo Europeo Hipertermia Maligna en 1984, y fue modificado e introducido por el Grupo Norte Americano De Hipertermia Maligna 3 años más tarde (Schneiderbanger *et al.*, 2014).



## II.- DEFINICION

La Hipertermia Maligna (HM), es un enfermedad farmacogenética la cual se presenta como una respuesta hipermetabólica a los agentes de inhalación como halotano, isoflurano, sevoflurano, desflurano, el relajante muscular succinilcolina y a los factores estresantes tales como el ejercicio vigoroso y calor (Roesl *et al.*, 2014). También conocida como, muerte durante el transporte, carne de cerdo pálida, blanda y exudativa y necrosis muscular del lomo. Este trastorno resulta en un estado hipermetabólico, donde los signos y síntomas de HM están relacionados con una liberación incontrolada de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular del músculo esquelético del retículo sarcoplásmico (SR). En cerdos susceptibles y ratones, una variedad de condiciones ambientales puede desencadenar una acelerada liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  del RS (retículo sarcoplásmico) como el calor del medio ambiente, el ejercicio y el estrés. En los seres humanos, sin embargo, más a menudo da como resultado de la exposición a los anestésicos inhalatorios. El  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular provoca respuestas anormales en el músculo esquelético que se manifiesta como la activación de la contracción muscular, el aumento de consumo de oxígeno y la producción de  $\text{CO}_2$ , la hidrólisis de ATP y la producción de calor (Rosenberg *et al.*, 2015). La hipertermia puede ser evidenciada, con un aumento en la temperatura a una velocidad de  $1.2^\circ\text{C}$  cada cinco minutos con una temperatura interna superior a  $44^\circ\text{C}$  puede ocurrir, y dar lugar a un evidente aumento de concentración en el consumo de oxígeno, producción de  $\text{CO}_2$ , disfunción de órganos vitales generalizada y coagulación intravascular diseminada, acidosis metabólica debido al consumo rápido de reservas de energía y ATP. Si no se trata a tiempo habrá muerte de los miocitos y el resultado de rhabdomiólisis potencialmente mortal, hiperpotasemia y mioglobinuria que pueden conducir a insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia del intestino e inflamación muscular profunda. Cuando se superan los  $41^\circ\text{C}$  se provoca la muerte (Rosenberg *et al.*, 2015). Así mismo, las manifestaciones fisiológicas asociadas con MH pueden presentarse en cualquier momento durante la anestesia o dentro de una hora después de esta (Hirshey Dirksen *et al.*, 2013).

### III.- HISTORIA.

La evidencia de la ocurrencia del Síndrome de Estrés Porcino y la mutación se pudieron rastrear en los comienzos del siglo 20 en Alemania. La carne de cerdo pálida y exudativa era inadecuada para la industria de embutidos de Alemania, hecho que se describió en ese país en 1914. La falla cardíaca aguda, la degeneración y la apariencia pálida y exudativa del músculo esquelético se observó en cerdos alemanes entre 1920 y 1930. El síndrome se asoció con cruzamientos consanguíneos, sumado al estrés de manejo y transporte de animales. La mutación del SSP se propagó aparentemente por los cerdos Pietrain (O Brien, 1995). Hace poco más de 50 años, Denborough y Lovell describieron el síndrome hoy conocido como hipertermia maligna (MH) (Rosenberg, 2011). Lesión del SNC inducida por calor ha sido reconocido por más de 50 años y por lo general se considera no específico de una consecuencia de la profunda alteración metabólica asociado con la hipertermia debido a diversas etiologías (Forrest *et al.*, 2015). Es necesario mencionar que gracias a las razas Pietrain, Poland China y especialmente la Landrace, la mutación se difundió en pocas décadas, y virtualmente se transmitió a las otras razas del cerdo doméstico usadas para la producción intensiva de carne en todo el mundo (O Brien, 1995). Los principales signos observados fue la falla cardíaca aguda, la degeneración y la apariencia pálida y exudativa del músculo esquelético se observó en cerdos alemanes entre 1920 y 1930. El síndrome se asoció con cruzamientos consanguíneos, sumado al estrés de manejo y transporte de animales (O Brien, 1995). Así mismo desde el principio del siglo 20, ha habido numerosos informes de casos de muertes asociadas a anestesia relacionados con hipertermia perioperatoria. Sin embargo, no fue hasta 1960, cuando se define a la HM como un síndrome independiente, que era el vínculo entre las muertes atribuidas a la anestesia general y una predisposición genética (Schneiderbanger *et al.*, 2014). Aun cuando esta condición hereditaria se conoce desde 1960, sólo dos genes hasta ahora se han reportado, el gen receptor de rianodina con seis posibles loci genéticos para susceptibilidad a la HM (RYR1 OMIM 180 901) que codifica para el canal de liberación de  $Ca^{2+}$  del retículo sarcoplásmico (SR) y el CACNA1S (OMIM 114208) la cual codifica la subunidad 1S-alfa del canal dependiente de calcio de tipo L del túbulo transversal (Riazi *et al.*, 2014a). Ya en la década de 1990, las mutaciones en el gen RYR1 en el

cromosoma 19q13.1 se habían asociado con una predisposición a HM (Schneiderbanger *et al.*, 2014). Después de que se identificaron mutaciones asociadas a MH sobre el gen del receptor de rianodina, se generaron directrices para las pruebas genéticas que permite el diagnóstico de la susceptibilidad a la HM, estas fueron publicados por Grupo Europeo de Hipertermia Maligna en 2001 y todavía están en fase de desarrollo ya que hay más mutaciones causales que se hacen evidentes (Schneiderbanger *et al.*, 2014)..

#### IV.- DESCRIPCION

Se han reportado más de 400 variantes en el receptor de rianodina 1 (RYR1), pero relativamente pocos han sido definitivamente asociados con la susceptibilidad a la HM (Roesl *et al.*, 2014). Más de 180 mutaciones RYR1 se han asociado con MH y/o enfermedad del núcleo central. Otro locus implicado para la susceptibilidad es CACNA1S, que codifica la subunidad formadora de poros del canal de músculo esquelético de tipo L dependientes del voltaje Ca<sup>2+</sup> (Eltit *et al.*, 2013). El patrón autosómico dominante de HM, sentó las bases para los estudios genéticos en animales y los seres humanos que encontraron que las mutaciones en el RYR 1 gen que codifica el canal de liberación de calcio del musculo esquelético subyacen hasta 70% de los casos MH (Riazi *et al.*, 2014b). De las más de 400 variantes que han sido identificadas en RYR1, el gen que codifica el receptor de rianodina 1. La proteína RYR1 un canal de liberación de Ca<sup>2+</sup> + incrustado en el miembro de SR es el más conocido (Roesl *et al.*, 2014). En humanos, el síndrome no fue distinguido entre la infancia o edades avanzadas, y posibles etiologías tales como falla tiroidea, sepsis y feocromocitoma, han sido excluidos (Riazi *et al.*, 2014b). La mayoría de las variantes en RYR1 se agrupan en tres grupos llamados "dominios punto caliente": N-terminales, centrales y C-terminal dominios. La variante R2452W, situado en el dominio central, se ha informado anteriormente para ser asociado con susceptibilidad a la HM en una familia de Nueva Zelanda y demostrado ser ausente de 100 sujetos de control (Roesl *et al.*, 2014).

## V.- SIGNOS

La HM puede ocurrir en cualquier momento durante la anestesia, así como en el período postoperatorio temprano, pero no después de una hora de la suspensión de agentes volátiles. Entre los signos, el predominan, la taquicardia, aumento de dióxido de carbono, hipoxia, elevación de la temperatura, acompañado por rigidez muscular, en respuesta a cualquiera de los agentes despolarizantes tales como succinilcolina o halotano y anestésicos hidrogenados (Rosenberg *et al.*, 2015). Los primeros signos de una crisis HM pueden incluir taquicardia, arritmia ventricular, espasmos o rigidez muscular generalizada o en el mesetero. Del 50-80% de los pacientes desarrollan arritmia o reacciones musculares. (Schneiderbanger *et al.*, 2014). Clásicamente, MH se presenta con hipercapnia, taquicardia, arritmias cardíacas, pirexia, rigidez muscular y acidosis metabólica, y rhabdomiólisis (ruptura muscular), que se asocia con la excreción de la mioglobina en la orina como un signo tardío. Otros signos incluyen acidosis, taquipnea e hiperpotasemia. Los niveles de creatina quinasa y mioglobina se incrementaron significativamente, debido a rhabdomiólisis aguda (Schuster *et al.*, 2014). El rápido incremento de dióxido de carbono en el volumen tidal (EtCO<sub>2</sub>) es uno de los primeros signos de un episodio de hipertermia maligna (MH) (Lin *et al.*, 2014). Todo esto parece confirmar que los signos tempranos son espasmo en el musculo masetero, rigidez muscular generalizada (50% -80%), taquicardia (0,80%), la hipercapnia, hipoxia, combinado con el metabolismo respiratorio acidosis. Los signos tardíos son hipertermia, rhabdomiolisis, fallo renal agudo, arritmia cardíaca, hipotensión, insuficiencia circulatoria (Schneiderbanger *et al.*, 2014). En humanos con antecedentes de problemas respiratorios que fueron anestesiados con sevoflurano, la inestabilidad hemodinámica ocurrió, en efecto, la presión arterial disminuyó rápidamente a 78/44 mmHg, mientras que la frecuencia cardíaca se mantuvo constante alrededor de 55-86 latidos/minuto, lo que revelo una acidosis severa y concluyo en una rhabdomiolisis aguda (Schuster *et al.*, 2014). Cuando se observa a los cerdos vivos afectados, muestran inicialmente temblor rápido de la cola, rigidez general, acompañada de incremento en la rigidez muscular, y disnea hasta el punto de respirar por la boca. La temperatura corporal se eleva notablemente, a menudo más allá de los límites del termómetro clínico, hasta 45 °C, observándose también zonas

irregulares en la piel con palidez y eritema. En esta etapa, el cerdo es, frecuentemente, víctima de ataques por otros animales del grupo. El paciente sufre colapso y muere. El tiempo total de duración del síndrome es por lo general de 4 a 6 minutos. El porcentaje de bajas durante el transporte puede oscilar entre el 0.1 y 1% dependiendo de la sensibilidad al estrés y de las condiciones de transporte (Blood, 1988). Los cerdos susceptibles a estrés son sensibles al halotano a las 8 semanas de edad. Si el peligroso anestésico se retira inmediatamente después de la aparición de signos evidentes de rigidez en las extremidades y antes de la aparición de la hipertermia fulminante, la mortalidad del método es mínima. Los animales enfermos manifiestan contracturas y espasmos musculares, aquellos que permanecen no reactivos durante un período de 5 minutos se consideran normales, se adormecen sin presentar contracturas ni espasmos musculares (Grobet. L., 1992). El dorso del animal enfermo se curva hacia arriba, con convexidad hacia el lado afectado. Hay renuncia de movimiento por parte del animal. La inflamación y el dolor mejoran después, pero hay atrofia del músculo afectado y rigidez prominente de la columna vertebral, si bien puede ocurrir alguna regeneración al cabo de varios meses (Otto Eich, 1991). Los signos se deben a grandes cantidades de  $Ca^{2+}$  liberadas desde el retículo sarcoplásmico (RS) en las células musculares a través de los canales de rianodina en el citosol, donde la contracción muscular y otras vías metabólicas dependientes  $Ca^{2+}$  son estimulados (Roesl *et al.*, 2014). La rabdomiólisis es un síndrome agudo determinado por una lesión muscular directa o indirecta. Es el resultado de la degradación del músculo esquelético y liberación masiva del contenido intracelular en la circulación sanguínea, lo que puede conducir a eventos potencialmente mortales, como la insuficiencia renal aguda, hiperpotasemia, y otras complicaciones metabólicas (Carsana, 2013). Síndrome de rabdomiólisis también puede ocurrir como resultado de un ejercicio vigoroso o en ambientes como climas cálidos y húmedos (Carsana, 2013)

## VI.- EPIDEMIOLOGIA

La hipertermia maligna se produce aproximadamente una vez cada 3.000 a 50.000 procedimientos durante el cual se dan los anestésicos generales, con una mayor incidencia en los animales jóvenes que adultos (Hirshey Dirksen *et al.*, 2013). Mientras que los animales susceptibles a la MH son: el cerdo, la vaca, el caballo, el perro, el gato, el ciervo, el pollo, el conejo, el jabalí europeo y el hombre (Blood, 1988). En cuanto la incidencia genética no se entiende completamente, ya que los episodios agudos son más común en los animales jóvenes y adultos machos (Klingler *et al.*, 2014). Si bien la frecuencia genética de predisposición MH se afirma que sea 1: 2.000 (Schuster *et al.*, 2013a). La presencia de la HM se debe a factores estresantes físicos: transporte a temperatura y/o humedad ambiental alta, ejercicio físico durante la carga y descarga, privación de comida y agua, alojamiento y transporte prolongado, así como psicológicos: mezcla de animales, ambiente nuevo, manejo brusco previo, durante y posterior al transporte de los animales y apareamiento y farmacológicos: anestésicos como halotano, metoxiflurano, cloroformo, enflurano, y fluroxeno (Shen, 1992). Afortunadamente, la detección temprana, el diagnóstico preciso, y tratamiento adecuado con dantroleno sódico disminuye de la tasa de mortalidad del 80% en la década de 1970 a menos del 5% (Hirshey Dirksen *et al.*, 2013). Por lo contrario, los relajantes musculares despolarizantes como la succinilcolina y los agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos también pueden iniciar o potenciar el síndrome (Shen, 1992). La prevalencia del PSS en la población porcina puede determinarse mediante las pruebas de halotano, creatinina quinasa, y ADN. A comienzos de la década del 90 se identificó la mutación del PSS por medio de la PCR, presentando la siguiente distribución racial: 97% en Pietrain, 80% en Poland China, 37% en Landrace, 22% en Large White, Duroc y Hampshire; y 17% en Yorkshire. La mutación también se identificó en las razas Berkshire y Chester White. El PSS tenía mayor prevalencia en Inglaterra, que en Norteamérica y más prevalencia en Estados Unidos que en Canadá (O Brien, 1995). Suele observarse este síndrome en adultos jóvenes con peso de 75 a 100 kg (Blood, 1988).

## VII.- FISIOPATOLOGIA

Dos genes que han sido asociados con mutaciones causantes HM, el RYR1 y CACNA1S (Rosenberg *et al.*, 2015). El receptor de rianodina del músculo esquelético (RYR1) que codifica el gen principal para la liberación del (RyR1) por el canal de calcio del retículo sarcoplásmico juega un papel crucial en el acoplamiento excitación-contracción. El RyR1 también se expresa ampliamente en el SNC pero su papel en el cerebro está menos caracterizado en comparación con el músculo esquelético. Las mutaciones de RYR1 han sido implicadas en una amplia gama de miopatías congénita y también en miopatías inducidas, desencadenadas por diversos estímulos en individuos sanos. Sin embargo, las mutaciones RYR1 también se asocian con rbdomiolisis provocada por el esfuerzo, el calor, la infección, las drogas, o una combinación de los anteriores (Forrest *et al.*, 2015). La presencia en el individuo de la condición homocigótica en el gen Ryr1 (TT) provoca una alteración en la liberación de calcio en el retículo sarcoplásmico del músculo esquelético estriado. El retículo sarcoplásmico es el principal regulador de la concentración de calcio en el músculo esquelético. A través del CRC, el calcio sale al citoplasma de la célula muscular uniéndose a los finos filamentos de troponina e iniciando así la contracción del músculo. El calcio se une a una fosforil quinasa que activa las vías glucolíticas (glucógeno-glucosa) y de síntesis de ATP necesarias para la contracción muscular. Por medio de la bomba de calcio ATPasa, el calcio ingresa en el retículo sarcoplásmico iniciándose la relajación. Ambos mecanismos mantienen el balance energético del miocito. En un CRC anormal se produce la liberación de calcio en forma continua, existiendo un aumento de la concentración en el calcio citoplasmático del miocito. El metabolismo aeróbico, la glucogenólisis y la glucólisis se incrementan, agotando el ATP, la glucosa y el oxígeno, produciéndose un exceso de dióxido de carbono, ácido láctico, potasio y calor en la sangre, además de un desorden en el balance de iones intra y extracelular, llevando asimismo a un acúmulo de agua en la célula. La asociación marcada entre respuesta a estrés fisiológico, con hipercatecolemia, produce paro cardíaco. El estado de contracción permanente de la célula muscular provoca hipertrofia muscular, con el consiguiente aumento del desarrollo muscular de la célula (Reiner, 1993). Durante el acoplamiento excitación-contracción, la acetilcolina

evoca un potencial de acción en la placa terminal neuromuscular. Este potencial de acción se propaga al túbulo transversal, causando el desplazamiento de la carga en el receptor de dihidropiridina. Un cambio conformacional en el receptor de dihidropiridina dependiente de voltaje se transmite directamente al subtipo de receptor de rianodina 1 (RYR1) en el retículo sarcoplásmico, que responde por la apertura. El RYR1, un canal iónico grande, facilita la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico en el citosol, lo que lleva a la contracción muscular por iniciar el entrecruzamiento de miofilamentos. Recaptación activa de calcio en el retículo sarcoplásmico a través de una bomba de calcio trifosfato de adenosina dependiente termina la contracción muscular (Schneiderbanger *et al.*, 2014). El acoplamiento excitación-contracción implica una secuencia finamente controlada de  $\text{Ca}^{+2}$  rápidos movimientos que comienzan con la liberación de  $\text{Ca}^{+2}$  del retículo sarcoplásmico (SR) y luego involucra a cada orgánulo de la célula muscular (Manno *et al.*, 2013). La concentración citoplasmática de  $\text{Ca}^{2+}$  está regulada por una variedad de sistemas de segundos mensajeros intracelulares. Alteraciones en los sistemas de segundos mensajeros, por ejemplo, la serotonina sistema o polifosfatos de inositol, se han encontrado para ser asociado con HM (Fiege *et al.*, 2011). Además, las concentraciones séricas de AMP (adenosin monofosfato) durante y después del ejercicio físico aumentan más y por períodos de tiempo más largos en comparación con los pacientes MHS en comparación con MHN (Fiege *et al.*, 2011). En una crisis MH, el agente de activación induce la apertura prolongada de receptores de rianodina funcionalmente alterados, lo que resulta en la liberación incontrolada de calcio desde el retículo sarcoplásmico y en curso de presentación activación muscular como rigidez (Schneiderbanger *et al.*, 2014). Por lo consecuente este gen codifica un canal iónico en la célula del músculo esquelético a través del calcio. En la presencia de una anomalía del gen RYR1 los individuos presentaran el SHM (Síndrome de Hipertermia Maligna), ante un agente disparador como halotano, isoflurano, sevoflurano, desfloran, o enflorando, ya sea solo o en combinación con el relajante muscular despolarizante succinilcolina, inicia el lanzamiento del calcio incontroladamente. Esto pone en marcha el clásico de actina-miosina interacción troponina, el acortamiento del músculo fibras, y la contracción muscular consecuente (Hirshey Dirksen *et al.*, 2013). Mientras que la recaptación de calcio en el retículo sarcoplásmico y la contracción muscular sostenida consumen



grandes cantidades de trifosfato de adenosina. El agotamiento de los almacenes de trifosfato de adenosina celulares conduce a rigidez muscular prolongada y finalmente a rhabdomiolisis (Schneiderbanger *et al.*, 2014). La respuesta a la anestesia produce una cascada de reacciones, incluyendo aumento de la actividad simpática, aumentó la producción de dióxido de carbono y calor a partir del uso de trifosfato de adenosina (ATP), el aumento el consumo de oxígeno, el exceso de producción de lactato, y daño a la membrana celular por ultimo destrucción de la célula. Conducen a interrupciones de potasio, fosfato, y mioglobina fugas en el fluido extracelular, por consiguientes complicaciones que pueden ocurrir daño al musculo esquelético, hipertermia, insuficiencia renal, paro cardíaco, y posible muerte (Hirshey Dirksen *et al.*, 2013). Además, la activación constante de resultados en el metabolismo aeróbico y anaeróbico en el aumento del consumo de oxígeno, lo que lleva a la hipoxia, acidosis respiratoria, la producción excesiva de CO<sub>2</sub>, y el aumento de la temperatura corporal (Schneiderbanger *et al.*, 2014). La acidosis metabólica se desencadena por una elevada concentración de CO<sub>2</sub> en el sistema respiratorio y como los niveles de lactato aumentan, acidosis metabólica sobreviene. La hipertermia se da gracias al aumento del uso de adenosina trifosfato en combinación con la vasculatura periférica, lo que evita que el calor tenga disipación. Mioglobinuria sucede por el hipermetabolismo que conduce al daño celular membrana y por consiguiente, el contenido intracelular (es decir, potasio, magnesio, fosfato, enzimas celulares [por ejemplo, creatinina quinasa], mioglobina) empiezan a tener fugas en el torrente sanguíneo. Taquicardias, arritmias y taquipnea se desencadenan por la hipercapnia, hiperpotasemia, y la liberación de catecolaminas que estimulan el sistema nervioso el aumento de potasio sérico (K<sup>+</sup>) (es decir, hiperpotasemia) y la incapacidad de los riñones para excretar el exceso de potasio conducir a la vida en peligro arritmias (Hirshey Dirksen *et al.*, 2013)

## VIII.- GENETICA

La hipertermia maligna es un desorden genético dominante, autosómica del músculo esquelético. Un gen autosómico dominante es el gen que domina el par de genes heredados (es decir, uno de cada padre) y no se encuentra en un cromosoma X o Y (Hirshey Dirksen *et al.*, 2013). Existen tres isoformas del mamífero de receptor de rianodina se conocen: RYR1, predominante en el músculo esquelético; RYR2,

expresado principalmente en el músculo cardíaco; y RyR3, que se encuentra en el sistema nervioso central y en el músculo esquelético y liso (Schneiderbanger *et al.*, 2014). La base molecular de MH es la liberación excesiva de  $\text{Ca}^{2+}$  en el músculo esquelético principalmente por una mutación del receptor tipo 1 (RyR1) (Klingler *et al.*, 2014). Existe evidencia de que la enfermedad es causada por una mutación en el gen del canal de salida de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) del músculo esquelético, también llamado receptor de la rianodina (*ryr-1*). La mutación causa una apertura hipersensitiva del canal de calcio e impide que se cierre (Manuel, 2005). De las variantes de RYR1 que se han identificado hasta la fecha, sólo 31 mutaciones han sido funcionalmente probadas en estudios de calcio intracelular y confirmado para ser causal de MH de acuerdo con las directrices de genética molecular del Grupo Europeo de Hipertermia Maligna (Schneiderbanger *et al.*, 2014). Como se ha dicho el setenta por ciento de los casos de MH tienen defectos en el receptor de rianodina 1 gen RyR1, y unas 300 mutaciones de RyR1 se han relacionado con MH y/o la enfermedad del núcleo central relacionados (CCD) (Manno *et al.*, 2013). En el cerdo el gen *Ryr1* se encuentra en el cromosoma 6, que codifica una proteína denominada receptor de la rianodina o canal liberador de calcio del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético estriado (CRC), con un peso molecular de 564.743 Dalton (O'Brien, 1995). Existe otro locus implicado para la susceptibilidad es *CACNA1S*, que codifica la subunidad formadora de poros del canal de músculo esquelético de tipo L dependientes del voltaje  $\text{Ca}^{2+}$  (Eltit *et al.*, 2013). Los estudios genéticos más recientes en grandes grupos de pacientes con miopatías mostraron que las variantes RYR1 son la causa más común de miopatías congénitas que incluyen las enfermedades múltiples como MiniCore (MMD), y miopatía centro nuclear (CNM) (Kraeva *et al.*, 2015). Es necesario recalcar que la susceptibilidad a MH se hereda como un rasgo autosómico dominante y se debe principalmente a las variantes en el gen RYR1 que codifican el tipo de receptor de rianodina 1 (RyR1) (Kraeva *et al.*, 2015). Así mismo se han registrado frecuencias de alelos que van desde 97% en la raza Pietrain, 35% en Landrace, 15% en Duroc, 19% en Large White, 14% en Hampshire, 19% en Yorkshire y 16% en razas cruzadas (Víctor Manuel, 2005). En cuanto a la mutación Y524S en ratones es equivalente a la mutación en Y522S humano. Los ratones homocigotos para la mutación no sobreviven pero los ratones heterocigotos presentan temperatura elevada y contracturas de todo

el cuerpo en respuesta a isoflurano y el calor (Pant *et al.*, 2014). Si un padre es identificado con MH, entonces cada uno de los hermanos tiene una probabilidad del 50% de también ser MHS. Si ambos padres reciben un resultado MHN en el análisis IVCT y RYR1 lo que sugiere que los hermanos tengan MH (Rosenberg *et al.*, 2015). En humanos, el exoma WES reveló el compuesto heterocigotos de mutaciones, p.Ile235Asn y p.Glu982Lys, en ATP2A1, codifica la Sarco (endo) Ca<sup>2+</sup> ATPasa del retículo plasmático tipo 1 (SERCA1), una bomba de calcio, expresada en los músculos de contracción rápida. Mutaciones recesivas en ATP2A1 se sabe que causan miopatía Brody, un trastorno muscular rara caracterizada por deterioro inducido por el ejercicio de la relajación muscular y rigidez. Aunque existen diferencias evidentes en la expresión clínica y molecular hay mecanismos entre MH y miopatía Brody, una característica común a ambas condiciones se eleva contenido de Ca<sup>2+</sup> (Sambuughin *et al.*, 2014). La localización cromosómica del locus de este gen se ha denominado Hal debido a que la exposición corta y controlada de los animales al gas anestésico halotano, les produce contracciones musculares, hipermetabolismo y elevación de la temperatura corporal, con lo cual se puede identificar a los individuos afectados. Sin embargo, por este método no es posible diferenciar a los animales homocigotos dominantes resistentes de los portadores heterocigotos asintomáticos (Manuel, 2005).

## IX.- PATOGENIA

Los casos de HM reportados hasta el momento sugieren que el músculo esquelético es el sitio de producción de calor. La mayor parte del calor generado durante este evento potencialmente puede venir de las dos principales moléculas de ATP que consumen en el músculo esquelético: la miosina ATPasa y Sarco (endo) ATPasa de calcio del retículo plasmático (SERCA) (Pant *et al.*, 2014). Las mutaciones en el complejo receptor de rianodina y dihidropiridina en combinación con las sustancias desencadenantes son responsables de una liberación incontrolada de Ca desde el retículo sarcoplásmico. Esto conduce a la activación del aparato contráctil y un aumento masivo en la producción de energía celular y agotamiento de las reservas de energía celular finalmente resulta en la destrucción local de las células y el fracaso cardiovascular subsiguiente (Metterlein *et al.*, 2014). El secuestro normal de Ca<sup>2+</sup> liberado por el SR/ER Ca<sup>2+</sup> ATPasa es inadecuada y la energía es gastada de manera

inútil, en un intento de reducir  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular hay liberación de potasio y CK (creatinina quinasa) (Rosenberg *et al.*, 2015). Mientras que la liberación de calcio mediada por RyR1 ha sido identificada como un efector potencial de convulsión inducida y muerte neuronal, y como un objetivo de las terapias incluyendo hipotermia conocido para mejorar el resultado de la lesión (Forrest *et al.*, 2015). Dicho de otra manera en humanos para un desencadenamiento de una reacción de MH requiere la presencia de una mutación causal y, o bien un anestésico desencadenante y en cerdos, condiciones de estrés o ambos (Gronert *et al.*, 2011). Así pues, La hipertermia maligna (MH) está vinculado por mutaciones en el receptor de rianodina tipo 1, (RyR1), en el canal de  $\text{Ca}^{2+}$  del retículo sarcoplásmico (SR) del músculo esquelético (Manno *et al.*, 2013). Sin embargo, hay pruebas irrefutables de que los seres humanos susceptibles a MH pueden tener respuestas anormales relacionadas con el estrés en la ausencia de exposición a agentes anestésicos (Gronert *et al.*, 2011).

## X.- ETIOLOGIA

Numerosos factores podrían estar implicados en el desencadenamiento de MH como edad, tipo de anestesia, la temperatura ambiental, la mitigación de los medicamentos administrados simultáneamente, composición genética y el grado y el tipo de estrés. Todos los anestésicos inhalados, excepto el óxido nitroso son factores desencadenantes de MH. La succinilcolina relajante muscular es también un disparador para MH. No hay otras drogas anestésicas que parezcan ser factores desencadenantes, incluyendo propofol y ketamina (Altamirano *et al.*, 2014). Otro factor de riesgo potencial es el uso de dispositivos de sedación después de la operación en la unidad terapia intensiva (UTI) (Rosenberg *et al.*, 2015). La función del receptor de rianodina también puede ser alterar por modificaciones postraduccionales, fosforilación, glutationilación, la oxidación y la nitrosilación de RyR1 cada uno ha demostrado que modulan la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  el SR, pero las causas y las consecuencias funcionales de estas modificaciones no están bien definidas (Rosenberg *et al.*, 2015). El canal de rianodina (RyR1) alberga una de 34 mutaciones causales de HM, este está estrechamente asociado con muchas otras proteínas, tales como el receptor dihidropiridina (DHPR)  $\text{Ca}^{2+}$  canal, situado en la región de túbulos

del sarcolema que media la transferencia de cambio de voltaje al receptor RyR1 (Rosenberg *et al.*, 2015).

#### XI.- TRATAMIENTO

El dantroleno es el único fármaco conocido para tratar específicamente la HM. El dantroleno inhibe la DHPR en una manera dependiente de la RyR1, se ha encontrado que se unen a un sitio específico en la proteína RyR1 y reduce la actividad del canal en las células musculares intactas. La droga, introducida en 1979, ha sido responsable de la reducción de la mortalidad por MH. La preparación original llamada dantrium contiene 20 mg de una forma liofilizada de la droga, que debe ser reconstituida antes de la inyección (Rosenberg *et al.*, 2015). El inicio de un tratamiento adecuado y consecuente incluyendo la aplicación de dantroleno mediante la administración de 1-2 mg/kg de dantroleno sódico cada 4 a 6 horas o un 0,25 mg/kg/hora de infusión, al inicio de la HM es esencial para el pronóstico y la supervivencia de los pacientes (Schuster *et al.*, 2013b; Schneiderbanger *et al.*, 2014; Hirshey Dirksen *et al.*, 2013). El dantroleno, un derivado de hidantoína, actúa como un antagonista específico del receptor de rianodina e inhibe la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico. Además de la administración inmediata de dantroleno, que debe repetirse cada 5 minutos hasta que los sistemas cardíaco y respiratorio son estabilizados (Schneiderbanger *et al.*, 2014). El uso de dantroleno ha reducido la mortalidad de un 70%, a menos del 8% (Eltit *et al.*, 2013). Los efectos secundarios específicos son raros, pero incluyen prolongados problemas respiratorios, necrosis de los tejidos después de la inyección accidental extravasal, náuseas, vómitos, dolor de cabeza y mareos (Schneiderbanger *et al.*, 2014). En casos agudos el uso de una combinación de acepromacina y droperidol retardará el comienzo o evitará la aparición de HM inducida por halotano y dantroleno. La necrosis aguda del lomo se trata satisfactoriamente con isopirín y fenilbutazona (Blood, 1988). Al presentarse los signos de HM la anestesia debe detenerse inmediatamente y se la deben continuar utilizando opiáceos intravenosos, sedantes y si es necesario relajantes musculares no despolarizante (Schneiderbanger *et al.*, 2014). Existen referencias que indican que algunos pacientes se recuperaron sin el uso de dantroleno sódico. Esto implica que MH se puede tratar con única terapia sintomática (Koo *et al.*, 2014). La cirugía debe

ser terminada tan pronto como sea posible y el paciente debe ser trasladado a una unidad de cuidados intensivos (Schneiderbanger *et al.*, 2014). Los puntos esenciales en el tratamiento de una MH aguda crisis son la suspensión inmediata de los agentes desencadenantes, hiperventilación, la administración de dantroleno en dosis de 2,5 mg/kg solución salina intravenosa a 4 °C, hielo tópico en todas las áreas expuestas (Rosenberg *et al.*, 2015). La hipertermia debe ser tratada por refrigeración interna con fluidos de infusión en frío y superficie externa enfrentar enfriamiento con bolsas de hielo colocadas en las axilas y la ingle o dispositivos de refrigeración específico hasta que alcanza la temperatura corporal 38-40 °C (Schneiderbanger *et al.*, 2014).

## XII.- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Existen, alteraciones que pueden ser confundidas con la HM. Entre ellos, el síndrome neuroléptico maligno (SNM) los signos incluyen rigidez muscular, acidosis, fiebre alta y rabdomiólisis. La fisiopatología se cree que resulta de bloqueo del receptor de dopamina. El tratamiento incluye benzodiazepinas, bromocriptina e incluso dantroleno. Un síndrome a menudo confundido con HM es la distrofia muscular de Duchenne se encuentra con una frecuencia de 1 en 3500 varones nacidos vivos, y la aparición de síntomas de debilidad muscular producido por hiperpotasemia (Rosenberg *et al.*, 2015). La presentación clínica de la intoxicación por teofilina puede ser muy similar a MH, por ejemplo, con taquicardia, hipertermia, deshidratación, convulsiones, coma y así como calambres musculares y rabdomiólisis. En casos concretos, las sobredosis de teofilina hipermetabólicas también han sido tratadas con éxito con dantroleno. Por Consiguiente, un posible mecanismo de activación de la MH por el uso de teofilina (Fiege *et al.*, 2011). En general, los pacientes con una distrofinopatía que desarrollan estas complicaciones relacionadas con la anestesia también exhiben signos clásicos de la MH, como hipertermia o marcada rigidez muscular. Por lo tanto, esta reacción no es hipertermia maligna, ya que los distrofinopatías son causada por mutaciones en el cromosoma X y dantroleno no será eficaz (Rosenberg *et al.*, 2015).

### XIII.- DIAGNOSTICO

Como casi en todos los pacientes que son susceptibles a HM no hay cambios fenotípicos sin anestesia, por lo que es imposible su diagnóstico. Las características clínicas incluyen un elemento inexplicable en la variación de dióxido de carbono espirado, la rigidez muscular y rabdomiólisis, hipertermia, taquicardia, acidosis e hipercalemia. La mayoría de los pacientes con enfermedad del núcleo central (CCD) una miopatía hereditaria que se caracteriza por debilidad muscular y el síndrome de King-Denborough son susceptibles a HM (Rosenberg *et al.*, 2015). Un aumento en EtCO<sub>2</sub> es uno de los primeros signos de la HM (Lin *et al.*, 2014). Las principales características de diagnóstico de HM son la elevación inexplicable de CO<sub>2</sub>, rigidez muscular, taquicardia, acidosis, hipertermia, y hiperpotasemia. La variabilidad en el orden y el tiempo de aparición de signos a menudo hace que el diagnóstico clínico más difícil (Rosenberg *et al.*, 2015). Por lo consiguiente, la temperatura rectal puede no ser un método fiable de detección de cambios en la temperatura corporal durante MH (Lin *et al.*, 2014). Después de una biopsia muscular quirúrgica, las muestras musculares en vivo se exponen a concentraciones definidas de halotano o cafeína. Si el desarrollo de la contractura excede umbrales dados después de la exposición al halotano y/o cafeína, el paciente se diagnostica SHM (Schneiderbanger *et al.*, 2014). La prueba de contracción por cafeína y halotano. Se realiza a partir de biopsias musculares de animales sospechosos. Esta técnica es muy usada en humanos para diagnosticar MH. Las muestras de músculo son colocadas en solución salina normal oxigenada y conectada a un tensiómetro que mide la fuerza de desplazamiento. La tensión isométrica es grabada por un polígrafo durante la exposición a 5% de halotano incrementándose progresivamente la cantidad de cafeína. La concentración de cafeína en 1 gramo, incrementa la tensión. Cuando la concentración de cafeína es menor que 4 mM y el músculo desarrolla más de 0.5 de tensión se expone al halotano considerándose a los cerdos MH susceptibles. Los heterocigotos tienen resultados intermedios (Shen, 1992). Las pruebas de diagnóstico para la susceptibilidad a la HM se pueden indicar después de un incidente sospechoso de MH en pacientes con miopatía inespecífica o persistentemente elevada creatina quinasa en suero y en las familias con antecedentes de HM (Schneiderbanger *et al.*, 2014). La prueba de de oro

para el diagnóstico de MH es actualmente la prueba de contractura in vitro, que se basa en la contractura de las fibras musculares en presencia de halotano o cafeína. Dos formas ampliamente utilizadas de esta prueba se han desarrollado; uno (IVCT) por el grupo hipertermia maligna Europea (EMHG) y el otro (PCCH) por el grupo Norte Americano de Hipertermia Maligna (NAMHG) (Rosenberg *et al.*, 2015). Utilizando el protocolo EMHG, un individuo es considerado susceptible a MH cuando la cafeína y resultados de las pruebas halotano son positivos. La sensibilidad de 99% y una especificidad del 94% se obtienen con el protocolo EMHG mientras cifras de 97% de sensibilidad y 78% de especificidad son reportados para el protocolo NAMHG, que proporcionan algo de confianza a los resultados obtenidos (Rosenberg *et al.*, 2015). Por lo tanto actualmente, el ensayo in vitro de contractura (IVCT) que requiere una biopsia muscular abierta es el único procedimiento fiable para detección de HM en pacientes (Schuster *et al.*, 2013a). Una prueba positiva in vitro de contractura, pueden ser diagnósticos falsos positivos (IVCT) por lo que debe existir algunas dudas sobre la validez de esta. El curso de diagnóstico más prudente, por lo tanto, es pruebas de la contractura de susceptibilidad a la HM (Rosenberg *et al.*, 2015). Un examen anatomopatológico del músculo enfermo puede ayudar a determinar la fisiopatología de la HM, pero no es una parte rutinaria de normalización la práctica de la atención para la identificación de SMHS (Orlov *et al.*, 2013).

#### XIV.- ANESTESIA

La hipertermia maligna (HM), es provocada por anestésicos volátiles y relajantes musculares despolarizantes (Schuster *et al.*, 2013b). Si bien es importante para evitar anestésicos inhalatorios para los individuos susceptibles a la HM, la anestesia total intravenosa (ATI) no se recomienda universalmente para individuos que no son susceptibles a MH (Rosenberg *et al.*, 2015). Cuando se utilizó la succinilcolina en conjunción con un anestésico inhalado, el tiempo de inicio para presentar signos de MH era siempre es más corto (Stewart, 2014). Estudios en cerdos sobre el SHM y estudios in vitro indican que los gases nobles como el xenón de óxido nitroso no desencadenan HM. (Schneiderbanger *et al.*, 2014). La mayoría de las crisis son desencadenadas por el uso de halotano, esto podría ser influenciado por el hecho de que el halotano ha estado en uso durante el período de tiempo más largo (Klingler *et*



*al.*, 2014). La succinilcolina (SCh) activa los receptores nicotínicos (nAChR) que despolariza el músculo y la membrana actuando como un canal iónico permeable a  $K^+$ ,  $Na^+$  y  $Ca^{2+}$  (Klingler *et al.*, 2014). La succinilcolina, relajante muscular ha sido poco clara durante mucho tiempo, aunque no hay duda de que esta sustancia aumenta una reacción MH y disminuye la probabilidad de supervivencia en pacientes que reciben una combinación de succinilcolina y un anestésico volátil, en comparación con un anestésico volátil solo. (Schneiderbanger *et al.*, 2014). En cuanto a la teofilina así no es un disparador de la HM en cerdos genéticamente determinada (Fiege *et al.*, 2011). Investigaciones anteriores han enseñado que hay un riesgo mayor cuando los pacientes reciben anestésicos inhalados en combinaciones con succinilcolina. No obstante, MH también se ha sospechado en casos en el que no se ha utilizado ningún tipo de anestesia (Stewart, 2014). La progresión del síndrome puede ser rápida y dramática, particularmente por la succinilcolina, o más lentamente y no se ponen de manifiesto hasta después de varias horas después inducción de la anestesia (Rosenberg *et al.*, 2015)

## XV.- CONCLUSIONES

La MH es un agente importante en pacientes susceptibles sometidos a una anestesia general utilizando agentes volátiles así como un número importante de factores ambientales que pueden desencadenar la enfermedad.

Se sugiere que las lesiones del SNC son inducidas por el calor con afectación cerebelosa predominante, tiene que ser anticipado en pacientes con MH u otras miopatías inducidas.

La HM puede ser desencadenada por factores ambientales como el ejercicio y por los anestésicos volátiles en combinación con el relajante muscular succinilcolina a lo que da como resultado signos como hipertermia, rigidez muscular, acidosis respiratoria, elevación del CO<sub>2</sub>, rabdiomiolisis, daños en el SNC gracias a la elevación de la temperatura corporal.

La HM sigue siendo una complicación relevante en estos días y cada anesestesiólogo debe estar preparado para reconocer los síntomas de la crisis MH e iniciar un tratamiento inmediatamente después de ser detectada mientras la cirugía o después de esta.

Un evento MH podría depender de factores de riesgo relacionados con el paciente, tales como el sexo masculino, edad joven y RYR1 mutaciones causantes que actúan como un acelerador mediante la promoción de Ca<sup>2+</sup> no específica a través de la afluencia sarcolema y la activación RyR1 indirecta.

## BIBLIOGRAFIA

- Altamirano, F., J. M. Eltit, G. Robin, N. Linares, X. Ding, I. N. Pessah, P. D. Allen y J. R. Lopez (2014). "Ca<sup>2+</sup> influx via the Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger is enhanced in malignant hyperthermia skeletal muscle." The Journal of biological chemistry 289(27): 19180-19190.
- Blood, D. C., J. A. Henderson, O. M. Radostits. (1988). " Medicina Veterinaria." Interamericana México, D.F. : 1352-1356. .
- Carsana, A. (2013). "Exercise-induced rhabdomyolysis and stress-induced malignant hyperthermia events, association with malignant hyperthermia susceptibility, and RYR1 gene sequence variations." TheScientificWorldJournal 2013: 531465.
- Eltit, J. M., R. A. Bannister, O. Moua, F. Altamirano, P. M. Hopkins, I. N. Pessah, T. F. Molinski, J. R. Lopez, K. G. Beam y P. D. Allen (2012). "Malignant hyperthermia susceptibility arising from altered resting coupling between the skeletal muscle L-type Ca<sup>2+</sup> channel and the type 1 ryanodine receptor." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 109(20): 7923-7928.
- Eltit, J. M., X. Ding, I. N. Pessah, P. D. Allen y J. R. Lopez (2013). "Nonspecific sarcolemmal cation channels are critical for the pathogenesis of malignant hyperthermia." FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology 27(3): 991-1000.
- Fiege, M., R. Weisshorn, K. Kolodzie, F. Wappler y M. U. Gerbershagen (2011). "Effects of theophylline on anesthetized malignant hyperthermia-susceptible pigs." Journal of biomedicine & biotechnology 2011: 937479.
- Forrest, K. M., N. Foulds, J. S. Millar, P. D. Sutherland, V. J. Pappachan, S. Holden, R. Mein, P. M. Hopkins y H. Jungbluth (2015). "RYR1-related malignant hyperthermia with marked cerebellar involvement - a paradigm of heat-induced CNS injury?" Neuromuscular disorders : NMD 25(2): 138-140.
- Fujji, J., K. Otsu, F. Zorzato, S. De Leon, V. K. Khanna, J. E. Weiler, P. J. O' Brien, D. H. MacLennan 253: 448-451. ( 1991). "Identification of mutation in porcine ryanodine receptor associated with malignant hiperthermia." Science 253: 448-451.

- Grobet. L., R. H., C. Dasnois. (1992). "Réponse au test a l halothane et génotype au locus Ryr1 du récepteur a la ryanodine chez des porcs croises Pietrain." Ann. Med. Vet. 136: 249-257.
- Gronert, G. A., J. R. Tobin y S. Muldoon (2011). "Malignant hyperthermia: human stress triggering." Biochimica et biophysica acta 1813(12): 2191-2192; author reply 2193-2194.
- Hirshey Dirksen, S. J., S. A. Van Wicklin, D. L. Mashman, P. Neiderer y D. R. Merritt (2013). "Developing effective drills in preparation for a malignant hyperthermia crisis." AORN journal 97(3): 329-353.
- Klingler, W., S. Heiderich, T. Girard, E. Gravino, J. J. Heffron, S. Johannsen, K. Jurkat-Rott, H. Ruffert, F. Schuster, M. Snoeck, V. Sorrentino, V. Tegazzin y F. Lehmann-Horn (2014). "Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre study." Orphanet journal of rare diseases 9: 8.
- Koo, B. S., Y. K. Kim, S. H. Kim, J. S. Lee y Y. I. Kim (2014). "A suspected malignant hyperthermia managed without dantrolene sodium." Korean journal of anesthesiology 67(Suppl): S81-82.
- Kraeva, N., L. Heytens, H. Jungbluth, S. Treves, N. Voermans, E. Kamsteeg, C. Ceuterick-de Groote, J. Baets y S. Riazzi (2015). "Compound RYR1 heterozygosity resulting in a complex phenotype of malignant hyperthermia susceptibility and a core myopathy." Neuromuscular disorders : NMD 25(7): 567-576.
- Lin, H. T., S. C. Wang, Z. Zuo, M. Y. Tsou, K. H. Chan y H. B. Yuan (2014). "Increased requirement for minute ventilation and negative arterial to end-tidal carbon dioxide gradient may indicate malignant hyperthermia." Journal of the Chinese Medical Association : JCMA 77(4): 209-212.
- Manno, C., L. Figueroa, L. Royer, S. Pouvreau, C. S. Lee, P. Volpe, A. Nori, J. Zhou, G. Meissner, S. L. Hamilton y E. Rios (2013). "Altered Ca<sup>2+</sup> concentration, permeability and buffering in the myofibre Ca<sup>2+</sup> store of a mouse model of malignant hyperthermia." The Journal of physiology 591(Pt 18): 4439-4457.
- Manuel, V. (2005 ). "Frecuencia alélica del síndrome de estrés porcino en Nuevo León, mediante análisis PCR-RFLP." Vet. Mex. 36.

- Metterlein, T., F. Schuster, B. M. Graf y M. Anetseder (2014). "[Malignant hyperthermia]." Der Anaesthetist 63(12): 908-918.
- O'Brien, P. J.-. (1995). "The causative mutation for porcine stress syndrome." Food Animal: 257-269.
- Orlov, D., J. Keith, D. Rosen, S. Croul, N. Kraeva y S. Riazi (2013). "Analysis of histomorphology in malignant hyperthermia-susceptible patients." Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie 60(10): 982-989.
- Otto Eich, K. (1991). "Enfermedades del cerdo en explotación intensiva." EDIMD: 57 - 58
- Pant, M., D. H. Sopariwala y N. C. Bal (2014). "Malignant hyperthermia: to buffer or not to buffer." The Journal of physiology 592(Pt 5): 827-828.
- Reiner, G. (1993). "A new physiological pathway controlling muscle growth and its potential relevance for pig production." Pig News and Information 14: 123 - 125.
- Riazi, S., N. Kraeva, S. M. Muldoon, J. Dowling, C. Ho, M. A. Petre, J. Parness, R. T. Dirksen y H. Rosenberg (2014a). "Malignant hyperthermia and the clinical significance of type-1 ryanodine receptor gene (RYR1) variants: proceedings of the 2013 MHAUS Scientific Conference." Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie 61(11): 1040-1049.
- Riazi, S., K. Nolan y H. Rosenberg (2014b). "From the Journal archives: hereditary aspects of malignant hyperthermia." Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie 61(12): 1122-1125.
- Roesl, C., K. Sato, A. Schiemann, N. Pollock y K. M. Stowell (2014). "Functional characterisation of the R2452W ryanodine receptor variant associated with malignant hyperthermia susceptibility." Cell calcium 56(3): 195-201.
- Rosenberg, H. (2011). "Continued progress in understanding the molecular genetics of malignant hyperthermia." Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie 58(6): 489-493.
- Rosenberg, H., N. Pollock, A. Schiemann, T. Bulger y K. Stowell (2015). "Malignant hyperthermia: a review." Orphanet journal of rare diseases 10(1): 93.
- Sambuughin, N., E. Zvaritch, N. Kraeva, O. Sizova, E. Sivak, K. Dickson, M. Weglinski, J. Capacchione, S. Muldoon, S. Riazi, S. Hamilton, B. Brandon y D. H. MacLennan (2014). "Exome analysis identifies Brody myopathy in a family

- diagnosed with malignant hyperthermia susceptibility." Molecular genetics & genomic medicine 2(6): 472-483.
- Schneiderbanger, D., S. Johannsen, N. Roewer y F. Schuster (2014). "Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment." Therapeutics and clinical risk management 10: 355-362.
- Schuster, F., S. Johannsen, N. Roewer y M. Anetseder (2013a). "A minimal-invasive metabolic test detects malignant hyperthermia susceptibility in a patient after sevoflurane-induced metabolic crisis." Case reports in anesthesiology 2013: 953859.
- Schuster, F., S. Johannsen, D. Schneiderbanger y N. Roewer (2013b). "Evaluation of suspected malignant hyperthermia events during anesthesia." BMC anesthesiology 13(1): 24.
- Schuster, F., S. Moegele, S. Johannsen y N. Roewer (2014). "Malignant hyperthermia in the intensive care setting." Critical care 18(1): 411.
- Shen, H., R. Lahucky, L. Kovac, P. J. O' Brien (1992). "Comparison of Hal gene status with <sup>31</sup>P NMR-determined muscle metabolites and with Ca sequestration activity of anoxia - challenged muscle from pigs homozygous and heterozygous for porcine stress syndrome." Pig News and Information 13: 105 - 109
- Stewart, M. W. (2014). "Anesthetic drugs and malignant hyperthermia." Journal of perianesthesia nursing : official journal of the American Society of PeriAnesthesia Nurses / American Society of PeriAnesthesia Nurses 29(3): 253-255.