

LINEE GUIDA PER LA IDENTIFICAZIONE
DI PAZIENTI A RISCHIO ANESTESIOLOGICO PER:
IPERTERMIA MALIGNA
MIOPATIE
MALATTIE NEURODEGENERATIVE

OGGETTO: addendum Linee guida per la prevenzione della
IPERTERMIA MALIGNA.

Si segnala che in relazione al rischio anestesiológico per ipertermia maligna individuato nelle miopatie e nelle sindromi familiari e sporadiche con aumento dei livelli ematici di CPK, secondo quanto riportato nelle linee guida internazionali ("Hyperthermia of anesthesia" 145600 entry di OMIM (INTERNET) e da "Myoglobinuria" di I. Tein et coll. cap. 18 di "Handbook of Clinical Neurology" di P.J. Vinken, vol. 62 Ed. L.P. Rowland e S. Di Mauro 1992. Ipert. Maligna e Dantrolene: quadro aggiornato della situazione in Italia, Bolletino SIFO 45-4-1999. Managing Malignat Hyperthermia: drugs, equipment and the antidote, dantrolene sodium:the protocol of the European MH Group, 1999. DM 137/138, numero doppio, giugno 2000).

Cos'è l'ipertermia maligna?

L'ipertermia maligna (MH) è una sindrome, innescata in pazienti suscettibili, da farmaci comunemente utilizzati per l'anestesia generale e forse, da altri farmaci. La sintomatologia consiste in un aumento notevole del metabolismo corporeo, rigidità muscolare, e febbre alta. La morte sopraggiunge per arresto cardiaco, danni cerebrali, sanguinamento interno o insufficienza di altri organi. L'incidenza di ipertermia maligna nei soggetti a rischio è di 1:5.000 nelle anestesie pediatriche e di 1: 50.000 nelle anestesie degli adulti.

Gestione dell'Ipertermia Maligna

Essere pronti è essenziale per la prevenzione della morte da Ipertermia Maligna (MH). Questo protocollo fornisce un elenco di farmaci e attrezzature che devono essere a disposizione di ogni dipartimento di anestesia e di tutte le sale operatorie.

Oltre all'apparecchio di anestesia e al monitor ECG, tutti gli ambienti dove vengono praticate anestesie generali devono disporre di:

- Un protocollo di trattamento della MH
- Apparecchi per il monitoraggio continuo di end-tidal CO₂, saturazione di ossigeno e temperatura corporea centrale con una sonda elettronica
- Coperta ipotermica, apparecchio per la produzione di ghiaccio, frigorifero contenente almeno 3 litri di soluzione fredda

Farmaci

Un carrello o un contenitore con i seguenti farmaci dovrebbe essere immediatamente accessibile alle sale operatorie:

- Dantrolene sodico EV - 36 fiale
- 2 litri di acqua distillata sterile per preparazioni iniettabili (senza agenti batteriostatici) per ricostituire il dantrolene
- fialoni da 50-cc di sodio bicarbonato all' 8.4% (5 fialoni)
- mannitolo 20% da 500 ml (2 flaconi)
- Furosemide 4 ml (2 fiale) (40 mg/fiala)
- glucosio 50% da 50 ml (2 flaconi)
- Insulina rapida 100 unità/ML (1 flacone) (in frigorifero)
- Calcio cloruro 10% (2 fiale)

Mezzi per il raffreddamento

- 2 siringhe da 50 ml
- 2 sondini nasogastrici
- capienti buste trasparenti di plastica per il ghiaccio
- secchielli per il ghiaccio

Attrezzature

- 2 pompe per infusioni
- 2 set per misurazione di pressioni cruenta
- cateteri urinari di Foley (diverse misure)
- 2 uometri
- set di deflussori per facilitare la ricostituzione del dantrolene con l'acqua per preparazioni iniettabili
- circuiti per l'apparecchio di anestesia

Provette per gli esami di laboratorio

- Provette per 6 determinazioni di: CK, LDH, Na, K, Cl, Ca, Mg, mioglobina
- siringhe eparinizzate per l'emogasanalisi (6 determinazioni)
- provette per i parametri della coagulazione (PT, PTT, conta piastrine, fibrinogeno, prodotti di degradazione del fibrinogeno)
- contenitori per le urine per la determinazione della mioglobina
- stick per le urine la ricerca di emoglobina

Preparazione dell'apparecchio di anestesia per il paziente suscettibile di MH

E' stato dimostrato che dopo la sostituzione del circuito di anestesia e dei tubi per i gas freschi, flussi di 10 L/min di ossigeno saranno efficaci nell'assicurare un'epurazione dell'apparecchio di anestesia dai gas anestetici in 10 minuti. Durante questo tempo, un pallone dovrebbe essere attaccato al pezzo a Y del circuito e il ventilatore dovrebbe essere settato per tenere insufflato il pallone.

Considerazioni intra-operatorie

- **Tecnica di scelta:** Spinale, epidurale, regionale o locale, se possibile.
- **Farmaci sicuri:**

Anestetici Locali: gli anestetici locali non scatenano l' MH, perciò ogni tipo di anestesia regionale è sicura per i soggetti suscettibili di MH.

Anestesia generale: Benzodiazepine, oppioidi, barbiturici, propofol, ketamina, protossido di azoto, etomidate. Pancuronium, atracurium, vecuronium, pipecuronium, mivacurium, doxacurium, o curaro possono essere usati per il rilassamento muscolare.

- **Framaci pericolosi / scatenanti l' MH:**

Halothane, Enflurane, Isoflurane, Desflurane, Methoxyflurane, Ether, Cyclopropane, Sevoflurane, Etere.

Succinilcolina.

- **Monitoraggio:**

Essenziale: pressione arteriosa, temperatura centrale, ECG, pulsossimetro, e capnografo o capnometro.

Fortemente raccomandato respirometro.

Trattamento della MH acuta

- Sospendere la somministrazione di anestetici volatili e di succinilcolina.
- Iperventilare con O₂ al 100%.
- In caso di crisi la dose iniziale di Dantrolene è di 2.5 mg/kg ev. Tale dose va ripetuta dopo 5-10 minuti, se necessario, fino ad un aumento massimo di 10 mg/Kg ad una velocità di infusione di 1 mg/Kg/min. I livelli ematici sono correlati alla dose somministrata ed alla velocità di infusione. La sua emivita biologica media è di 7-8 ore. Una dose di 2.5 mg/Kg ev in 0.2-2.9 ore ha una durata d'azione di circa 5 ore; l'effetto farmacologico compare dopo 2-3 minuti dalla somministrazione; il picco ematico si raggiunge in 0.2-2.9 ore e si mantiene costante per un periodo di 4.3-5.5 ore. Il dantrolene viene metabolizzato lentamente nel fegato; i metaboliti principali sono i derivati 5-idrossi-acetilammino ed ammino. Il 20-25% del dantrolene è escreto come 5-idrossidantrolene nelle urine, il 13% viene escreto nella bile.

- Evitare i calcio-antagonisti. Aritmie persistenti possono essere trattate con tutti gli altri antiaritmici. La maggior parte degli antiaritmici risponde alla correzione dell'iperkaliemia e dell'acidosi.
- Monitorizzare la temperatura centrale.
- Raffreddare il paziente con lavaggi per via nasogastrica e rettale e con un raffreddamento di superficie del corpo - evitare un eccessivo raffreddamento.
- Continuare il dantrolene per almeno 48-72 ore dopo la risoluzione dell'episodio adeguandolo alla sintomatologia, per ridurre la rigidità muscolare, la tachicardia, l'acidosi e i livelli di CK. Il dosaggio suggerito di dantrolene è di almeno 1 mg/Kg ogni 6 ore ev. In seguito può essere dato 1 mg/Kg ogni 6 ore per via orale per altre 24 ore.
- Fare attenzione a recrudescenze di MH con un monitoraggio del paziente in terapia intensiva per 24-36 ore. Le recrudescenze si verificano in circa il 25% dei casi di MH.
- Evitare la somministrazione di potassio per via parenterale.
- Seguire il profilo coagulativo - può insorgere CID.
- Dosare il CK ogni 12 ore fino alla sua normalizzazione.

MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'IPERTERMIA MALIGNA E PIÙ IN GENERALE DI INCONVENIENTI IN CORSO DI ANESTESIE PER SUSCETTIBILITÀ AGLI ANESTETICI (INDIVIDUALE, NELLE MIOPATIE, NELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE)

- a) IPERCAPNIA
- b) TACHICARDIA
- c) TACHIPNEA
- d) IPERPIRESSIA
- e) IPERTENSIONE
- f) DISARITMIE CARDIACHE
- g) ACIDOSI
- h) IPOSSIEMIA
- i) IPERKALIEMIA
- j) RIGIDITÀ MUSCOLARE
- k) MIOGLOBINURIA

Diagnosi della MH

- Il più sensibile indicatore di una potenziale MH in sala operatoria è l'aumento inatteso (valore raddoppiato o triplicato rispetto a quello atteso) dell'end-tidal CO₂. L'aumento della CO₂ può verificarsi in pochi minuti o può svilupparsi in 10-20 minuti. Se sopravviene arresto cardiaco, considerare immediatamente l'iperkaliemia.
- Il più specifico segno di MH è la rigidità di tutto il corpo.
- Inaspettata tachicardia, tachipnea e rigidità del muscolo massetere sono altri frequenti segni di MH.
- Acidosi respiratoria e metabolica di solito si verificano precocemente nella MH.
- L'aumento della temperatura spesso è un segno tardivo di MH. I cambiamenti termici durante MH sono meglio evidenziati con un monitoraggio della temperatura centrale (timpanica, naso o orofaringea, esofagea, rettale, arteriosa polmonare o ascellare). Si suggerisce di attuare il monitoraggio della temperatura centrale ogni qual volta sia effettuata una anestesia generale a meno che non si tratti di procedure di breve durata.

Succinilcolina nei bambini

L'uso routinario della succinilcolina per la chirurgia di elezione suscita perplessità, ed è meglio evitarlo nei bambini. Le case farmaceutiche che producono succinilcolina hanno modificato il foglietto illustrativo del farmaco indicando che non dovrebbe essere usato routinariamente nei bambini, eccetto che per la necessità di controllo in emergenza delle vie aeree, in casi di rischio di aspirazione gastrica e in altre particolari situazioni. La causa di questa variazione delle indicazioni all'uso del farmaco è legata alle complicazioni correlate all'uso di succinilcolina. Queste includono: ipertermia maligna, rigidità del muscolo massetere, rabdomiolisi e arresto cardiaco improvviso in pazienti con miopatie sconosciute.

Rigidità del muscolo massetere (MMR)

- La MMR è una contrattura sostenuta del muscolo massetere conseguente all'uso della succinilcolina che può preludere alla MH. Un aumento moderato del tono del muscolo massetere seguente alla somministrazione di succinilcolina con flaccidità degli arti può considerarsi una normale risposta. Non è possibile determinare clinicamente se questo aumento del tono rappresenti una manifestazione di MH o no. Comunque se insorge una rigidità generalizzata allora la MH è altamente verosimile.
- La MMR si verifica più frequentemente nei bambini, con o senza inalazione di gas anestetici.
- La MH può seguire immediatamente la MMR o può presentarsi con un ritardo di diversi minuti.
- I segni clinici di MH si presentano in circa il 10% dei casi di MMR.
- Controversie procedurali permangono nei casi di MMR: alcuni continuano con farmaci anestesiológicos non scatenanti di MH altri sospendono la somministrazione di anestetici e rinviando la chirurgia di elezione.
- Data la probabilità di rabdomiolisi e la possibilità di una sconosciuta miopatia, il CK dovrebbe essere controllato ogni 12 ore, fino al ripristino dei valori normali.

- La mioglobulinuria di solito si verifica 4-9 ore dopo la MMR e dovrebbe essere diagnosticata e trattata. Pazienti che vanno incontro a MMR dovrebbero essere osservati attentamente per 12-24 ore.
- Valutare la biopsia muscolare con esperti di MH.

Arresto cardiaco improvviso, inatteso: MH o misconosciuta miopatia ?

- L'arresto cardiaco improvviso, specialmente subito dopo l'uso della succinilcolina, e specialmente nei giovani maschi, è probabilmente correlato a iperkaliemia in un paziente con una miopatia misconosciuta. Più di 40 casi sono stati descritti dal 1990, la maggior parte dopo l'uso di succinilcolina ev, ma alcuni dopo somministrazione intramuscolare. La mortalità è di circa il 50%.
- La rigidità muscolare e/o una moderata ipertermia possono manifestarsi come parte del quadro clinico. La terapia dovrebbe essere rivolta al trattamento della iperkaliemia: calcio cloruro, bicarbonato, insulina, glucosio e iperventilazione.
- Considerare la terapia con dantrolene
- Anche se questo tipo di complicanza è raro, data l'elevata mortalità, l'impossibilità di prevedere quale bambino possa essere a rischio e la disponibilità di altri miorellassanti, è stato raccomandato agli anestesisti di non usare la succinilcolina se non quando espressamente indicata.

Durante l'intervento chirurgico

- Valutare ogni inaspettata ipercapnia, tachicardia, tachipnea o aritmia (es. emogasanalisi arteriosa e venosa). Evitare di trattare una tachicardia con beta-bloccanti fino a che non è stata esclusa una MH
- La temperatura centrale dovrebbe essere monitorizzata in tutti i pazienti sotto anestesia generale per 30 minuti o più. I siti per misurare la temperatura centrale includono: esofago distale, nasofaringe, ascella, retto, vescica e arteria polmonare. La temperatura cutanea può non essere adeguatamente correlata alla temperatura centrale durante episodi di MH. Considerare l' MH nella diagnosi differenziale di ogni aumento di temperatura.
- Sospendere la somministrazione di anestetici gassosi e di succinilcolina se si verifica rigidità del massetere. Se l'intervento chirurgico deve continuare, passare immediatamente ad anestetici non scatenanti.
- Non somministrare anestetici scatenanti a pazienti con Distrofia di Duchenne, malattie della temperatura centrale, Miotonia e altre forme di distofia muscolare (vedi oltre).

Un arresto cardiaco improvviso in un giovane maschio con normale ossigenazione dovrebbe essere considerato come secondario a iperkaliemia e trattato di conseguenza.

Profilassi con Dantrolene:

- La profilassi con Dantrolene dovrebbe essere considerata in casi particolari ma non è raccomandata nella maggior parte dei pazienti suscettibili per MH. Quando usata, il dosaggio è di 2.5 mg/kg ev 30 minuti prima di indurre l'anestesia generale.

NOTA: il Dantrolene può peggiorare la debolezza muscolare in pazienti con malattie muscolari e va usato con precauzione. Per procedure con sola anestesia locale, la profilassi con dantrolene può essere omessa.

**Correlazione tra malattie neuromuscolari e ipertermia maligna
(con reazioni ipertermiche all'anestesia *trigger* con sostanze
quali gas alogenati e succinilcolina)**

Relazione molto certa:

- Malattie Central Core

Possibile relazione:

- Distrofia di Duchenne
- Sindrome King-Denborough
- Deficienza di mioadenilato deaminasi
- Sindrome Schwartz-Jampel
- Distrofia congenita di Fukuyama
- Distrofia di Becker
- Paralisi periodica
- Miotonia congenita
- Sindrome da deficienza di ATPasi del reticolo sarcoplasmatico
- Miopatie mitocondriali
- Sindrome neurolettica maligna

**Alcune malattie neuromuscolari e farmaci anestetici da evitare
o usare con cautela**

- **Distrofia di Duchenne:** benzodiazepine, oppioidi, depolarizzanti, atropina
- **Distrofia di Becker e dei cingoli:** benzodiazepine, gas alogenati
- **Miotonia di Steinert:** barbiturici, oppioidi, depolarizzanti, gas alogenati, neostigmina, ketamina
- **Werdnig-Hoffman:** benzodiazepine, oppioidi, depolarizzanti
- **Kugelberg-Welander:** benzodiazepine, barbiturici, oppioidi, depolarizzanti
- **Miastenia grave:** benzodiazepine, oppioidi, ketamina, curari non depolarizzanti, depolarizzanti, neurolettici

- **Dermatomiositi e Glicogenosi:** gas alogenati (alotano, isofluorane, sevofluorane, desfluorane)
- **Ipertermia maligna:** depolarizzanti, gas alogenati, fenotiazine
- **Sclerosi laterale amiotrofica:** benzodiazepine, oppioidi, depolarizzanti
- **Guillain-Barré:** depolarizzanti
- **Paralisi periodiche:** succinilcolina, gas alogenati.

**Farmaci che interferiscono sulla trasmissione neuromuscolare
da utilizzare solo su indicazione del medico**

- **Antireumatici:** D-penicillamine, cloroquine
- **Antibiotici:** aminoglicosidi, tetracicline, polimixina B, imipenem/cilastatina
- **Anticonvulsivanti:** fentoina
- **Anticolinesterasici:** tutti
- **Bloccanti neuromuscolari:** tutti
- **Ormoni:** corticosteroidi, ormoni tiroidei
- **Antiaritmici:** lidocaina, chinina, chinidina, procainamide
- **Psicotropi:** sali di litio, clorpromazina
- **Betabloccanti:** propanololo, timololo
- **Altri:** mezzi di contrasto, carnitina