

LA INJURIA TERMICA

El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo del Dr. Carlos Lovesio, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

La temperatura del organismo humano es mantenida dentro de límites muy estrechos. El balance entre la producción y la pérdida de calor normalmente mantiene la temperatura corporal en $36,6 \pm 0,38^{\circ}\text{C}$. La producción de calor resulta de la disolución de los compuestos de alta energía durante el metabolismo. En un individuo de 70 kg, se generan entre 65 y 100 kcal/h a través de la actividad metabólica basal. La cantidad producida de calor puede aumentar de 10 a 20 veces con la actividad muscular, el ejercicio y otros estímulos fisiológicos. La mayor parte de la pérdida de calor (50 a 70%) se produce por radiación a nivel de la piel en un medio ambiente neutro. La conducción del calor a través del contacto directo produce una pérdida debida a convección de escasa magnitud. La evaporación del sudor es el mayor mecanismo de pérdida de calor en un ambiente cálido.

El hipotálamo anterior percibe la temperatura e inicia una serie de respuestas fisiológicas. La información es recibida de receptores de temperatura en la piel, vísceras y grandes vasos, así como de receptores localizados en el hipotálamo. Cuando la temperatura aumenta, la modulación hipotalámica produce un aumento de la perspiración, vasodilatación cutánea y disminución del tono muscular. A la inversa, una disminución de temperatura se asocia con disminución de la sudoración, vasoconstricción cutánea y aumento del tono muscular, y en los casos extremos con la aparición de escalofríos.

La respuesta del organismo humano al estrés de calor es muy satisfactoria si se permite que se produzca una adecuada adaptación a través de varias semanas. Este proceso, conocido como *aclimatación* o *aclimatización*, involucra una serie de ajustes fisiológicos y bioquímicos que permiten que el individuo tolere un estrés de calor que de otro modo produciría una sustancial morbilidad o incluso la muerte. Primero, el acondicionamiento físico mejora la performance cardíaca, permitiendo un aumento sustancial en el flujo sanguíneo de la piel sin comprometer la disponibilidad de oxígeno al resto del organismo ni producir un colapso cardiovascular. Segundo, la aclimatación se asocia con una expansión del volumen plasmático, aumento del flujo sanguíneo renal, y mejoría en la capacidad del organismo de derivar sangre desde lechos no críticos, incluyendo la circulación esplácnica; esto permite que el riñón tolere grados moderados de rhabdomiolisis. La aclimatación también resulta en un aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentando la capacidad del riñón y de las glándulas sudoríparas de retener sodio. La aclimatación también puede reducir el punto de corte fisiológico de la temperatura interna para iniciar la vasodilatación cutánea y la sudoración, aumentando la magnitud de la vasodilatación y sudoración para un determinado aumento de temperatura.

SÍNDROMES DE HIPERTERMIA

El término hipertermia hace referencia a un aumento en la temperatura central por encima del punto de corte del hipotálamo, como consecuencia de la superación de los mecanismos de disipación de calor del organismo. En estas circunstancias se compromete la capacidad de mantener una temperatura central de 37°C en un ambiente cálido, a través de los mecanismos de vasodilatación periférica, aumento del flujo sanguíneo a la superficie de la piel, evaporación de la sudoración, control de las citoquinas inflamatorias y estimulación de las proteínas de shock de calor.

La hipertermia puede ser causada por una excesiva producción o una disminuida disipación del calor, o por una alteración en la función del termostato hipotalámico (Tabla 1). De estos desordenes, la falla del mecanismo central de termoregulación es la causa menos frecuente y de más difícil reconocimiento. Habitualmente la hipertermia es resultante de trastornos mixtos de la termoregulación.

Tabla 1.- Causas de hipertermia (Simon H.)

| <i>Producción excesiva de calor</i> | <i>Disipación inadecuada de calor</i> |
|-------------------------------------|--|
| Golpe de calor por ejercicio | Golpe de calor clásico |
| Hipertermia maligna | Deshidratación |
| Síndrome neuroléptico maligno | Disfunción autonómica |
| Catatonía letal | Empleo de drogas anticolinérgicas |
| Tirotoxicosis | Síndrome neuroléptico maligno |
| Estado epiléptico | <i>Desordenes de la función hipotalámica</i> |
| Feocromocitoma | Trauma |
| Intoxicación salicilica | Síndrome neuroléptico maligno |
| Abuso de cocaína y anfetaminas | Accidentes cerebrovasculares |
| <i>Delirium tremens</i> | Encefalitis e infecciones granulomatosas |

Aunque la patogénesis de la hipertermia varía con las diferentes etiologías, las complicaciones son similares: rhabdomiólisis, coagulación intravascular diseminada, hiperkalemia, insuficiencia renal, acidosis metabólica, insuficiencia hepática y muerte.

GOLPE DE CALOR

CONCEPTO

La hipertermia se produce a través de un *continuum* de condiciones relacionadas con el calor, comenzando por el estrés de calor, progresando al agotamiento por calor, el golpe de calor, y culminando en una falla multiorgánica y eventualmente la muerte. El estrés de calor hace referencia a un estado de moderado discomfort, calambres, y posible síncope en un ambiente cálido. El agotamiento por calor es un cuadro clínico distintivo caracterizado por una enfermedad moderada a grave, con depleción de agua y sal. La temperatura corporal oscila entre >37°C y <40°C. El golpe de calor es la forma más grave de los síndromes de injuria térmica. El fracaso de los mecanismos

orgánicos para la disipación del calor conduce a su acumulación y a la hipertermia. A temperaturas de 42°C el calor induce daño tisular.

El golpe de calor se define como la hipertermia que se asocia con manifestaciones neurológicas que resultan de la exposición a una temperatura ambiente elevada (golpe de calor clásico) o de una actividad física intensa (golpe de calor por ejercicio). El golpe de calor se puede asociar con fracaso de uno o más órganos, produciendo insuficiencia hepática o renal, SDRA, coagulopatías, disfunción gastrointestinal e inestabilidad hemodinámica.

ETIOPATOGENIA

El golpe de calor puede ser el resultado de la acumulación activa o pasiva de calor. En los jóvenes, se produce comúnmente cuando el calor generado por el trabajo muscular excede la capacidad del organismo para disiparlo. Aunque las condiciones ambientales desempeñan un papel en el desarrollo del golpe de calor, impidiendo su adecuada disipación, se han descrito casos en individuos jóvenes durante ejercicios extenuantes a temperaturas tan bajas como 10°C. En el anciano, el golpe de calor es generalmente consecuencia de la acumulación pasiva de calor a partir de la atmósfera; el calor generado por el trabajo muscular es menos significativo. Los ancianos son afectados en forma desproporcionada en las denominadas epidemias de calor, puesto que tienen mayor susceptibilidad a la temperatura y humedad elevadas.

El polimorfismo genético probablemente determine la susceptibilidad al calor. Los genes involucrados regulan la actividad de citoquinas, proteínas de la coagulación y las proteínas involucradas en la adaptación al calor. La progresión del estrés de calor al golpe de calor es debida a la combinación de una serie de eventos incluyendo el fracaso de la termoregulación, una exagerada respuesta de proteínas de fase aguda al calor, y la alteración en la producción de las proteínas de shock de calor.

Se analizará en primera instancia el proceso de termoregulación. El calor del organismo es absorbido desde el medio ambiente y es generado a través del metabolismo normal. A los efectos de mantener una temperatura corporal de 37°C, el exceso de calor debe ser disipado a través de la piel y el aparato respiratorio. El centro regulador del hipotálamo es estimulado por el aumento de la temperatura de la sangre circulante. El aporte de sangre con temperatura por encima de 37°C a nivel del hipotálamo estimula la sudoración y la taquipnea. La sudoración se evapora, eliminando por cada 1,7 ml de sudor 1 kcal de energía. Por vía de la sudoración el organismo puede disipar hasta 600 kcal de energía de calor por hora. A medida que se transfiere calor al medio, se produce en forma concurrente una pérdida de sales y agua. Ambas condiciones afectan en forma adversa la termoregulación en los extremos térmicos.

La respuesta de fase aguda al calor involucra a las células endoteliales, la respuesta de leucocitos y las células epiteliales. Estas células protegen al organismo contra la injuria tisular y pueden promover la reparación ante eventos injuriosos. La secuencia fisiopatológica de eventos en el golpe de calor es similar a la hallada en la sepsis severa. Las interleuquinas median la respuesta inflamatoria sistémica ante ejercicios extenuantes. Las interleuquinas 1 y 6 son involucradas inicialmente, controlando los niveles de citoquinas producidas en respuesta al calor endógeno o del medio. La interleuquina-6 estimula la producción hepática de proteínas de fase aguda antiinflamatorias que inhiben a los compuestos reactivos de oxígeno y la liberación de enzimas

proteolíticas. El aumento del nivel de citoquinas, tales como el TNF- α es necesario para mediar la fiebre, promover la leucocitosis, sintetizar proteínas de fase aguda y prevenir el catabolismo muscular.

El tercer evento en la progresión del estrés de calor al golpe de calor involucra la producción de proteínas de shock de calor. La producción de proteínas especiales resistentes al calor es controlada a nivel de transcripción genética por el ADN de los cromosomas. La proteína de shock de calor 72 es la primera proteína que se acumula en el cerebro, produciendo un estado transitorio de tolerancia al calor. Este mecanismo protege al organismo de la hipertermia, hipotensión e isquemia cerebral y desempeña un rol en la aclimatación al calor. Este mecanismo parece ser efectivo sólo en injurias subletales.

Cuando la síntesis de proteínas de shock de calor es alterada o bloqueada, como en el polimorfismo genético, a nivel de la transcripción genética o por anticuerpos, las células se hacen extremadamente sensibles al estrés por calor. Esto significa que algunos individuos están genéticamente más predispuestos a desarrollar estrés de calor y golpe de calor debido a su incapacidad para autoprotgerse a través de la producción de proteínas de shock de calor.

Una onda de calor es definida como tres o más días consecutivos de temperaturas ambientes de más de 32,2°C. La exposición al calor excesivo puede producir enfermedad, ya que el calor puede inducir injuria tisular, la severidad de la cual es dependiente del *máximo térmico crítico* (nivel y duración del calentamiento central del organismo). El máximo térmico crítico en el humano es de 41,6°C a 42°C entre 45 minutos y ocho horas. A temperaturas corporales extremas (49°-50°C), todas las estructuras celulares son destruidas en menos de cinco minutos.

FACTORES PREDISPONENTES

Las personas en los extremos de edad se encuentran en riesgo aumentado para el desarrollo de golpe de calor. Los infantes y los niños pequeños tienen una superficie corporal menor para disipar los excesos de calor, tienen una menor capacidad de transpirar y una adaptación más lenta al calor. En contraste, el centro termoregulador en el cerebro generalmente tiene una menor capacidad funcional en los individuos por encima de los 65 años de edad. En la Tabla 2 se presenta una lista de factores de riesgo que predisponen a los individuos al golpe de calor.

CUADRO CLÍNICO

Los hallazgos clínicos del golpe de calor varían. En la hipertermia asociada al ejercicio habitualmente no hay manifestaciones clínicas y es autolimitada, pero en ocasiones tiene consecuencias adversas que varían entre calambres musculares, extenuación por calor y golpe de calor clásico. En este último puede existir un estado prodrómico que dura uno o dos días, caracterizado por letargia, fatiga, náuseas, vómitos y zumbidos. Esto se observa más frecuentemente en casos de estrés térmico ambiental. En la hipertermia grave del ejercicio el período prodrómico dura sólo algunos minutos. El paciente aparece confuso, irracional, y rápidamente pierde la conciencia.

Tabla 2.- Factores de riesgo para el golpe de calor.

- Alcoholismo
- Enfermedades cardiovasculares
- Deshidratación
- Extremos de edad (>15 años, <65 años)
- Patologías de la piel (quemaduras, psoriasis, eczema)
- Falta de elementos de climatización en ambientes cerrados
- Bajo estado socioeconómico
- Obesidad
- Ocupaciones con actividad física prolongada y exposición ambiental a temperaturas extremas (atletas, militares, mineros, bomberos, trabajadores de factorías, etc.)
- Medicaciones, drogas:
 - Deterioro de la termoregulación (diuréticos, β bloqueantes, anticolinérgicos, alcohol)
 - Aumento de la producción de calor (benzotropina, trifluoperazine, suplementos dietéticos, anfetaminas, cocaína, estasis)
- Historia previa de enfermedades relacionadas con calor
- Prolongada exposición solar

Los pacientes con golpe de calor tienen una pronunciada elevación térmica, generalmente por encima de los 40°C. Siempre existen alteraciones de la conciencia. Están letárgicos, estuporosos o en coma, y pueden presentar convulsiones. La anhidrosis es frecuente, pero en algunos casos existe transpiración profusa. La hiperventilación es un hallazgo común. El golpe de calor debe ser sospechado en todo paciente con pérdida de la conciencia bajo condiciones de estrés térmico.

La mayoría de los pacientes presentan compromiso renal. La insuficiencia renal aguda se observa aproximadamente en el 10% de ellos, y es el resultado de una injuria térmica directa del epitelio tubular renal, hipoperfusión renal, acidosis, hiperuricemia y acumulación de pigmentos circulantes en el riñón.

Como ya se citó, el aparato cardiovascular desempeña un importante papel en la respuesta al estrés térmico. La capacidad de sobrevivir al golpe de calor depende del aparato cardiovascular. Los jóvenes presentan un pulso rápido y lleno, que indica una respuesta circulatoria hiperdinámica. Se observa un aumento del índice cardíaco, una disminución de la resistencia vascular sistémica y un escaso decremento de la presión arterial media. En los ancianos es más frecuente una respuesta hipodinámica. Hay un incremento muy leve de la frecuencia cardíaca, una disminución del índice cardíaco y un aumento de la resistencia vascular sistémica y de la presión de la aurícula derecha. La mayoría de los pacientes muestran anomalías electrocardiográficas que se normalizan después del enfriamiento.

Existen múltiples manifestaciones neurológicas en el golpe de calor, muchas de ellas transitorias y que se resuelven con la terapéutica. En los casos graves pueden persistir lesiones permanentes. Los pacientes presentan habitualmente depresión de la función neurológica y coma. En ocasiones se puede comprobar hiperirritabilidad en forma de delirio, conducta agresiva y

alucinaciones. El examen neurológico es proteiforme y pueden hallarse rigidez descerebrada, crisis oculógiras, contracciones tónicas, temblor, movimientos distónicos, arreflexia o hiperreflexia, y signos cerebelosos. Las convulsiones son comunes en las primeras horas que siguen al golpe de calor, y ocurren en la mayoría de los casos fatales o graves y en el 50% de los casos moderados. Después del tratamiento pueden subsistir ciertas alteraciones neurológicas, como pérdida de memoria, disminución de la capacidad de concentración, ataxia cerebelosa, disartria, nistagmo, hipotonía y paraplejía.

Hay evidencias de daño hepático bioquímico o clínico en más del 80% de los pacientes con golpe de calor. La falla hepática grave ocurre en aproximadamente el 10% de los casos y tiene significación pronóstica. El daño hepático es resultante de la hipoxia secundaria a la hipotensión, de la presencia de CID o de la injuria térmica directa de los hepatocitos. Otras manifestaciones gastrointestinales son náuseas, vómitos y diarreas. Puede haber hematemesis masiva y melena.

La manifestación pulmonar más común del golpe de calor es la hiperventilación, que conduce a una alcalosis respiratoria, con tetania e hipofosfatemia. Es frecuente la presencia de una diátesis hemorrágica que determina hemorragia intrapulmonar. Esta hemorragia puede ser de magnitud variable y asociarse con edema agudo de pulmón. Debido a la fatiga de los músculos respiratorios o a la injuria parenquimatosa, al menos el 10% de los pacientes requieren intubación inmediata y asistencia respiratoria mecánica.

La incidencia de insuficiencia renal aguda en el golpe de calor asociado al ejercicio es de aproximadamente 30%, y en el golpe de calor clásico alcanza al 50%. La insuficiencia renal aguda se define por una disminución aguda en el índice de filtración glomerular, evidenciada por un aumento en la concentración de creatinina sérica por encima de 1,5 mg/dl. Los factores que favorecen el desarrollo de insuficiencia renal aguda son la presencia de rhabdomiólisis, aumento de la producción de citoquinas, daño endotelial, hipokalemia, depleción de fluido extracelular, producción de endotoxinas y el desarrollo de coagulación intravascular.

El músculo puede estar comprometido, lo cual se manifiesta por una rhabdomiólisis característica.

LABORATORIO

Los pacientes con golpe de calor presentan hemoconcentración, leucocitosis, y a menudo, plaquetopenia. En más de la mitad de los casos se evidencian anormalidades del sistema de coagulación.

Pueden existir alteraciones variables del equilibrio ácido base. El calor extremo es una causa conocida de hiperventilación, que determina una alcalosis respiratoria. La hipoperfusión tisular y el fallo de la función hepática producen acidosis láctica. La mayoría de los pacientes presentan una disminución de la concentración del bicarbonato sérico.

Hay evidencias bioquímicas de daño hepático, incluyendo aumento de la fosfatasa alcalina, TGO, TGP, LDH y bilirrubina. El tiempo de protrombina está prolongado y la hipoalbuminemia es habitual.

Numerosos estudios han demostrado una elevación de la CPK después del golpe de calor. La presencia de un aumento de la CPK-MB es indicativa de daño miocárdico, y las grandes elevaciones de la enzima asociadas a la presencia de mioglobinuria son indicativas de rabdomiolisis.

La hipoglucemia se comprueba en ciertos casos de golpe de calor, especialmente en el inducido por el ejercicio, y puede ser la resultante de la depleción del glucógeno muscular. Sin embargo, es más frecuente la hiperglucemia, que aparece en el 90% de los pacientes con golpe de calor clásico.

La hipopotasemia es común, y probablemente se deba a la pérdida de potasio corporal total durante la aclimatación. La hipofosfatemia ocurre en un número significativo de pacientes como resultado de la alcalosis respiratoria originada por la respuesta hiperventilatoria.

El análisis de orina en la mayoría de los pacientes es anormal, incluyendo proteinuria, microhematuria y abundantes cilindros granulados. En presencia de rabdomiolisis aparecen cilindros pigmentados y mioglobinuria.

PRONÓSTICO

La mortalidad en el golpe de calor varía entre el 5 y el 50%, y la prevalencia de daño neurológico permanente entre el 7 y el 14%.

Más del 80% de las muertes ocurren en personas mayores de 50 años de edad. Los pacientes que desarrollan insuficiencia renal aguda, coma de más de dos horas de duración, hiperpotasemia, shock o aumento masivo de las enzimas hepáticas en el suero presentan mal pronóstico. La mortalidad también aumenta en relación con la demora en la implementación de un tratamiento adecuado. Bouchama y col. constataron que el tiempo de enfriamiento, o sea el tiempo necesario para reducir la temperatura rectal por debajo de 39°4, se correlaciona en forma directa con la mortalidad.

PREVENCIÓN

El golpe de calor es una enfermedad previsible. Una de las medidas más importantes es el conocimiento público del problema. Las personas predispuestas deben disminuir su actividad física, mantener su ingreso salino habitual, evitar la deshidratación y permanecer en ambientes climatizados. Algunos pacientes que han experimentado un golpe de calor desarrollan intolerancia a éste por un tiempo variable después del episodio. Durante este periodo aumenta el riesgo de recurrencia del golpe de calor si las condiciones ambientales son desfavorables.

En la década del 60, Minard sugirió un paradigma para evaluar la etiología del golpe de calor asociado con el ejercicio. Este paradigma, que es aplicable tanto al ámbito militar como civil, divide a los factores predisponentes de golpe de calor por ejercicio en tres grupos: factores fisiológicos individuales limitantes (factores del huésped), factores del medio ambiente, y factores de la organización. Los factores fisiológicos incluyen enfermedades preexistentes, inadecuado entrenamiento, inadecuada aclimatación al medio ambiente y privación de sueño. El factor predisponente ambiental es la carga de calor en el lugar de actividad. Los factores de la

organización hacen referencia a las regulaciones de entrenamiento en relación a los ciclos de actividad-reposo, regímenes de rehidratación (cantidad y tiempo), intensidad del ejercicio, y esquemas de entrenamiento que evitan las horas más calurosas del día. En base a este paradigma, se han diseñado reglas de seguridad para el entrenamiento de cuerpos militares en distintos países. La implementación de estas guías resultó en una significativa reducción en la incidencia de problemas relacionados con el calor.

TRATAMIENTO

El tratamiento del golpe de calor está dirigido a dos objetivos básicos: el enfriamiento inmediato y el soporte de los distintos órganos y sistemas.

Enfriamiento. El paciente debe ser colocado en un ambiente fresco. Se deben retirar las ropas, y la piel se debe mantener húmeda con agua. La temperatura rectal debe ser controlada en forma continua, preferentemente con un termistor. Si es posible se debe controlar también la temperatura cutánea, tratando de mantenerla alrededor de 33°C.

Existen dos métodos principales de enfriamiento. Uno está basado en la disipación de calor por conducción, mediante la inmersión en agua helada, y el otro por evaporación, a través de la humidificación continua de la piel con compresas de agua fría.

Muchos autores continúan recomendando la inmersión en agua helada, pero este método no es confortable, no es práctico en pacientes con vómitos, convulsiones o hipotensión; y no es fisiológico debido a que produce escalofríos, que generan calor, y vasoconstricción cutánea, que dificulta la disipación de calor.

Basado en el principio de disipación del calor por evaporación se ha construido un lecho especial que atomiza agua a 15°C y la dispersa sobre el cuerpo desnudo. Cuando la temperatura de la piel alcanza a 30°C, se calienta con aire a 45°C hasta que la temperatura cutánea alcanza a 33°C, induciendo vasodilatación cutánea. En ausencia de este lecho, se puede obtener un enfriamiento adecuado colocando al sujeto en decúbito lateral y cubriendo la mayor parte de la superficie corporal con gasas finas, que son irrigadas en forma intermitente con agua a la temperatura ambiente. Este método se debe suspender cuando la temperatura rectal alcanza a 39,4°C y la temperatura cutánea a 38,8°C.

Soporte orgánico. En el golpe de calor se deben utilizar las mismas medidas de reanimación que en otras situaciones críticas, aunque las mismas no deben demorar el enfriamiento.

La hipotensión habitualmente responde al reemplazo de volumen con cristaloides. En ocasiones es conveniente evaluar el estado hemodinámico en forma invasiva con catéter de la arteria pulmonar.

La intubación endotraqueal y la ventilación mecánica se deben instituir en relación con el estado clínico del paciente y los valores de gases en sangre.

El apoyo renal, hematológico y gastrointestinal es similar al utilizado en otras condiciones críticas, tales como el shock séptico.

HIPERTERMIA MALIGNA

La hipertermia maligna es un síndrome descrito originalmente por Denborough en 1960, caracterizado por la presencia de rigidez muscular y necrosis muscular aguda que se produce durante la cirugía por el uso de ciertos anestésicos tales como el halotano y relajantes musculares depolarizantes.

Los pacientes con hipertermia maligna presentan acidosis, hipermetabolismo, fiebre, arritmias cardíacas y mioglobinuria, causados por necrosis muscular debida a la excesiva acumulación de calcio intracelular. El síndrome es producido por la excesiva liberación de calcio por el retículo sarcoplásmico durante la exposición anestésica.

Se trata de un proceso transmitido genéticamente con carácter dominante autosómico, asociado con mutaciones en los genes que regulan los canales de calcio (receptor de ryanodine y de dihidropiridina), ocurriendo en 1:8.000 a 1:15.000 niños y en 1:50.000 a 1:150.000 adultos que son sometidos a anestesia. Se han descrito más de 100 mutaciones en el gen del receptor ryanodine, el RYR1. El RYR1 situado en el cromosoma 19q13.2 es el locus mayor de la susceptibilidad a la hipertermia maligna, pero existen otros locus.

Más de la mitad de los casos se producen en niños menores de 15 años. Las mutaciones genéticas que producen hipertermia maligna parecen disminuir el umbral para la liberación de calcio y alteran el acoplamiento excitación-contracción, manifestándose como una necrosis muscular masiva. Varias miopatías se pueden manifestar con ataques de hipertermia maligna o similares, incluyendo la enfermedad core central, otras distrofias, ciertas miopatías congénitas, canalopatías y algunas miopatías metabólicas.

Aunque el halotano y la succinilcolina precipitan el 80% de los casos, la hipertermia maligna se puede desarrollar tras el empleo de diversas drogas, incluyendo metoxiflurano, euflurano, cloruro de etilo, ketamina, decametonio, galamina, etileno y ciclopropano. Los anestésicos que se consideran seguros y con riesgo bajo o nulo de producción de hipertermia maligna son los relajantes musculares no despolarizantes, tales como el vecuronio; el óxido nítrico inhalado; los anestésicos intravenosos, tales como los barbitúricos y los opioides; las benzodiazepinas y el propofol; y los anestésicos locales o regionales del grupo éster. Se puede producir un síndrome similar a la hipertermia maligna sin que exista una exposición a agentes anestésicos, en asociación con el ejercicio mas que con la anestesia. También se han descrito casos raros de drogas no anestésicas que inducen rhabdomiólisis en pacientes con anomalías de la función muscular.

Durante la anestesia, el curso clínico de la hipertermia maligna varía significativamente. Una crisis de hipertermia maligna puede comenzar en forma fulminante en el momento de la aplicación del agente desencadenante; puede ser abortiva, con sólo síntomas mínimos; o puede incluso aparecer varias horas después del tratamiento. Los síntomas clínicos de la crisis son consecuencia de un estado hipermetabólico del músculo esquelético. La tríada clásica incluye rigidez muscular, acidosis metabólica e hipertermia. La elevación térmica generalmente es un signo tardío. El indicador más sensible del desarrollo de una crisis de hipertermia maligna es un

aumento no explicable de la $PetCO_2$. Otros signos son los espasmos maseteros o la rigidez corporal total. También puede aparecer taquicardia o taquipnea inexplicables. La hipoxemia y la acidosis metabólica o respiratoria son considerados signos precoces de la hipertermia maligna; la hiperkalemia puede ser responsable de arritmias cardíacas o paro cardíaco. Otros signos de laboratorio incluyen valores de creatin-quinasa (CPK) mayores de 10.000 U/L, de mioglobina sérica mayores de 170 $\mu\text{g/L}$ y de mioglobina urinaria mayores de 60 $\mu\text{g/L}$.

El *sine qua non* de la hipertermia maligna es un aumento inexplicable de la producción de dióxido de carbono. Inicialmente, el aumento de la ventilación minuto puede compensar la aumentada producción y el $ETCO_2$ puede permanecer constante. Sin embargo, a medida que se depletan los depósitos de energía en el músculo y el calcio intracelular continúa aumentando en el músculo, la producción de dióxido de carbono y la temperatura aumentan. A partir de allí se produce un aumento crítico de la temperatura y el colapso cardiovascular.

Se han sugerido varios exámenes diagnósticos para detectar la susceptibilidad a la hipertermia maligna. En la actualidad, el test reconocido es el que evalúa la contractura muscular *in vitro*. En el mismo, la fibra muscular obtenida por biopsia debe ser estudiada dentro de las cuatro horas de la biopsia, en sus propiedades contráctiles cuando se expone al halotano o a la cafeína. Si en este caso se produce una contractura significativa, indicando que existe una susceptibilidad a la hipertermia maligna, el tejido puede contener una mutación que es reconocida como causal del síndrome.

En todo departamento anestésico se debe disponer de un plan de tratamiento de emergencia de la hipertermia maligna. En tal sentido, se deben implementar medidas básicas:

- 1.- Discontinuar el agente desencadenante: anestésicos volátiles, succinilcolina.
- 2.- Hiperventilar con oxígeno al 100% para tratar adecuadamente la hipercarbia y la hipoxemia, y para permitir el lavado del agente anestésico volátil.
- 3.- En presencia de hipertermia se deben establecer medidas agresivas de enfriamiento.
- 4.- Administrar una infusión rápida de dantroleno. La dosis inicial debe ser de 2,5 mg/kg, con dosis subsiguientes cada 10 minutos hasta alcanzar los 10 mg/kg. Se han utilizado en situaciones desesperadas dosis de hasta 40 mg/kg como dosis total. Se admite que la dosis efectiva es aquella que produce la máxima relajación muscular.

Cuando se sospecha una crisis de hipertermia maligna, el dantroleno, que es un relajante muscular que disminuye la liberación del calcio por el retículo sarcoplásmico y por lo tanto inhibe las contracciones musculares, debe ser administrado en forma inmediata. Si los signos clínicos no responden al tratamiento, se debe considerar un diagnóstico alternativo. Cada botella de dantroleno contiene 20 mg de la droga activa y 3 gramos de manitol, responsable de la diuresis osmótica que acompaña a su administración. Otros efectos colaterales incluyen debilidad muscular, sedación, náuseas y cefaleas. Luego del tratamiento del episodio agudo, el dantroleno debe ser administrado en dosis de 1 mg/kg cada seis horas por un total de cuatro a ocho dosis, y el paciente debe ser monitorizado en forma continua durante 24 horas.

Luego del tratamiento de emergencia, se deben controlar los valores de gases en sangre y de potasio, que pueden alterarse y producir arritmias. La acidosis metabólica debe ser corregida con dosis repetidas de bicarbonato según los resultados del estado ácido base. Para el tratamiento de la hiperkalemia, se aconseja administrar una solución de dextrosa e insulina. La hipertermia puede ser tratada con enfriamiento de las superficies y fluidos intravenosos.

La hipertermia maligna constituyó una patología con una elevada mortalidad, próxima al 90%, la que en la actualidad, con adecuado tratamiento, es de sólo el 7%.

SINDROME MALIGNO POR NEUROLÉPTICOS

El Síndrome maligno por neurolepticos es una reacción idiosincrásica a ciertas medicaciones (Tabla 3), caracterizado por la presencia de síntomas motores, alteración del estado mental, hipertermia e inestabilidad autonómica.

Tabla 3.- Agentes asociados con la producción de Síndrome maligno por neurolepticos

Agentes neurolepticos

Fenotiacinas: clorpromacina, tioridazina, flupenazina, perfenazina, trifluoperazina

Butirofenonas: haloperidol, droperidol

Tioxantenos: clorprotixeno, tiotixene

Otros agentes

Antidepresivos tricíclicos: desipramina, amoxapina, maprotiline, trimipramina, amitriptilina
fluoxetina

Inhibidores de la MAO: fenelzine

Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína

Benzodiazepinas: diazepam, lorazepam

Misceláneas: clozapina, metoclopramida, citalopran, amoxapina, reserpina, litio, sulpiride

Supresión de ciertas drogas

Levodopa

Agonistas dopaminérgicos (bromocriptina)

El síndrome también se ha descrito en pacientes que discontinúan en forma brusca drogas antiparkinsonianas y depletoras de catecolaminas. El riesgo se incrementa si los pacientes reciben otras drogas como litio o antidepresivos tricíclicos.

La incidencia informada del síndrome en pacientes que reciben medicación neuroleptica varía entre el 0,02 y el 3,23%. La incidencia verdadera puede ser alta, debido a que las formas menores del síndrome pueden pasar desapercibidas, o ser consideradas como simples reacciones adversas. El Síndrome maligno por neurolepticos se produce en individuos de cualquier edad, aunque preferentemente en jóvenes, siendo más frecuente en hombres que en mujeres. Una serie de factores asociados predisponen al síndrome, incluyendo el aumento de la actividad psicomotora y la agitación, deshidratación y agotamiento, desordenes cerebrales previos, abuso de alcohol, obesidad y una serie de enfermedades orgánicas.

La causa productora del Síndrome maligno por neurolépticos no es conocida, pero se ha postulado un trastorno en el control dopaminérgico central. A nivel celular, el síndrome puede ocurrir como consecuencia de cambios en la señal pre y postsináptica dopaminérgica. El bloqueo de los receptores dopaminérgicos en los ganglios basales produce un aumento del tono muscular e hipertermia. El bloqueo de los receptores en el hipotálamo contribuye a la hipertermia dificultando la disipación de calor, y el bloqueo a nivel bulbo medular produce inestabilidad autonómica. Las neuronas GABAérgicas probablemente también estén involucradas en la patogénesis del síndrome. Una teoría reciente sugiere que la hiperactividad del sistema nervioso simpático es responsable del estado de hipertermia y de la rigidez muscular. En adición a la patogénesis central, también estaría involucrado el sistema esquelético, produciéndose un daño muscular y rhabdomiolisis como consecuencia de cambios en la función mitocondrial del músculo.

El Síndrome neuroléptico maligno parece ser una verdadera reacción idiosincrásica a drogas, no relacionado con la dosis ni con la duración de exposición. En la mayoría de los casos, los síntomas iniciales se producen dentro de los primeros 30 días de terapéutica, habitualmente en los primeros tres a nueve días, pero también puede producirse años después del inicio de la terapia. Los niveles hemáticos de drogas se encuentran dentro del rango terapéutico en la mayoría de los casos. Las manifestaciones clínicas pueden persistir por cinco a 10 días después de que el agente haya sido suspendido, y hasta 30 días después de la inyección intramuscular de productos de depósito.

Los hallazgos principales del síndrome neuroléptico maligno son hipertermia de hasta 41°C, hipertonía de los músculos esqueléticos, y fluctuaciones del estado de conciencia. En ocasiones existen alteraciones autonómicas tales como salivación excesiva, taquicardia, taquipnea, inestabilidad tensional y crisis de palidez o enrojecimiento. La diaforesis es constante. Las manifestaciones extrapiramidales consisten en temblor, rigidez y bradicinesia. Pueden aparecer movimientos hipercinéticos. En el 70% de los pacientes existen cambios mentales: agitación, estupor o coma. En algunos pacientes con severa rigidez muscular y disminución de la *compliance* de la pared torácica se puede producir insuficiencia respiratoria. Se han descrito casos con insuficiencia renal desencadenada por rhabdomiolisis. La hipotensión y las arritmias cardíacas originadas en la inestabilidad autonómica y la hipovolemia secundaria a la sudoración profusa pueden producir un estado de shock.

Los hallazgos de laboratorio son inespecíficos: leucocitosis, aumento de la CPK, LDH y fosfatasa alcalina, hipocalcemia, mioglobinuria y evidencias de insuficiencia renal.

La mortalidad asociada con este síndrome alcanza al 10 al 20%. La mayoría de las muertes ocurren entre los tres y 30 días del comienzo del síndrome como resultado de colapso cardiovascular, infarto agudo de miocardio, arritmias, insuficiencia renal aguda, insuficiencia respiratoria, neumonía o tromboembolismo pulmonar. El 10% de los sobrevivientes presentan secuelas neurológicas: parkinsonismo, discinecias, demencia o ataxia.

El diagnóstico diferencial se debe establecer con la hipertermia maligna, la catatonía letal aguda, el shock de calor inducido por neurolépticos, el síndrome serotoninico y el síndrome anticolinérgico central.

Se recomienda que el tratamiento sea individualizado para cada paciente dependiendo del cuadro clínico, la severidad y la duración de los síntomas. El manejo puede ser clasificado en tres grupos mayores: de soporte, farmacológico y electroconvulsivo.

Es importante el pronto reconocimiento del síndrome, y la discontinuación de los antagonistas de la dopamina, incluyendo la metoclopramida, es esencial para cambiar el curso del síndrome. El descenso de la temperatura es imperativo. Se debe realizar con medios físicos, y si es necesario, mediante lavado gástrico con agua helada o diálisis peritoneal fría. Otras medidas de soporte incluyen la hidratación adecuada, el tratamiento de la falla respiratoria, del colapso cardiovascular, del fallo renal y de las arritmias.

El tratamiento farmacológico se puede realizar con bromocriptina o dantroleno, dependiendo de la gravedad del cuadro. Debido a que la bromocriptina no está disponible en forma inyectable, debe ser administrada por vía oral o a través de una sonda nasogástrica. La dosis recomendada es de 2,5 a 10 mg/día dividida en cuatro tomas, con incrementos de 2,5 mg cada seis horas hasta obtener respuesta o llegar a una dosis de 60 mg/día.

El dantroleno es el agente más efectivo para reducir la rigidez muscular y disminuir la temperatura. Se debe administrar de la misma forma que lo indicado para la hipertermia maligna. En adición, los agonistas de la dopamina se han informado como efectivos para el tratamiento del síndrome neuroléptico maligno. Estas drogas incluyen la amantadina (100 a 200 mg dos veces por día) y la levodopa/carbidopa.

En los últimos años se ha reconocido la utilidad de la terapia electroconvulsiva en los casos graves del síndrome. La misma mejora algunos componentes tales como la fiebre, sudoración y nivel de conciencia. Se especula que actúa facilitando la actividad de la dopamina a nivel cerebral. La terapéutica electroconvulsiva está indicada específicamente en las siguientes situaciones:

1. En casos de Síndrome neuroléptico maligno refractario al tratamiento médico. Un artículo recomienda un ensayo de tratamiento por 48 horas, y si no se obtiene respuesta clínica, recurrir al electroshock.
2. Cuando no es posible diferenciar el diagnóstico entre un Síndrome neuroléptico maligno y un síndrome catatónico letal, o cuando predominan los hallazgos catatónicos.
3. Para el tratamiento de la catatonía o psicosis residual en el periodo inmediato al síndrome.
4. Cuando el diagnóstico psiquiátrico de base es una depresión psicótica o una catatonía.

SÍNDROME DE INTOXICACIÓN POR ANTICOLINÉRGICOS

El Síndrome de intoxicación por anticolinérgicos es uno de los trastornos más comunes inducido por drogas, aunque su frecuencia ha disminuido como consecuencia de que las drogas

anticolinérgicas puras rara vez son utilizadas. El mismo puede aparecer luego de la administración de dosis terapéuticas o tóxicas de numerosos agentes (Tabla 4).

Los signos centrales y periféricos del síndrome anticolinérgico son consecuencia del bloqueo de los receptores muscarínicos de la acetilcolina. Por lo tanto, este síndrome se debería llamar síndrome de intoxicación antimuscarínico.

El grado relativo de efecto periférico o central anticolinérgico varía con cada agente. Los resultados de la toxicidad central incluyen confusión, temblor, alucinaciones, mioclonos y agitación. Muchos pacientes presentan movimientos anormales estereotipados. Algunos casos progresan al coma, convulsiones y depresión respiratoria. Los signos periféricos de toxicidad anticolinérgica incluyen boca y axilas secas, midriasis y visión borrosa, taquicardia sinusal y retención urinaria. Estos signos periféricos y la ausencia de rigidez muscular diferencian la toxicidad por anticolinérgicos de los otros síndromes descritos.

Tabla 4.- Agentes productores del Síndrome de intoxicación por anticolinérgicos.

| | |
|----------------------------|-----------------------------|
| Antihistamínicos | Glicopirrolato |
| Atropina | Hidroxicina |
| Alcaloides de la belladona | Hiosciamina |
| Doxilamina | Carbamacepina |
| Orfenadrina | Derivados de la fenotiacina |
| Clorfeniramina | Quinidina |
| Disopiramina | Quinina |
| Antidepresivos tricíclicos | Procainamida |

Los pacientes habitualmente presentan un cuadro de hiperactividad con agitación, excitación y convulsiones, lo cual, asociado al impedimento a la sudoración, resulta en rabdomiolisis e hipertermia. La temperatura puede superar los 41°C, lo cual conduce a una cascada de falla multiorgánica. En algunos casos la hipertermia persiste por varios días, hasta el retorno a una termoregulación normal.

Los pacientes agitados o convulsivos e hipertérmicos requieren tratamiento con drogas que controlen la producción excesiva de calor, como se ha descrito previamente. Si persiste la hipertermia, se debe realizar enfriamiento externo. Se debe colocar un catéter urinario para el control de la diuresis.

La fisostigmina es un derivado N-metilcarbamato anticolinesterásico que aumenta la concentración de acetilcolina a nivel de las terminaciones nicotínicas y muscarínicas, tanto en el sistema nervioso central como periférico. Su administración puede revertir el coma, la desorientación, agitación, combatividad y la anhidrosis. La dosis de fisostigmina es de 0,5 mg intravenoso cada cinco minutos, hasta un máximo de 2 mg. La droga puede precipitar una excesiva actividad colinérgica, evidenciada por broncoespasmo, broncorrea, salivación, vómitos, diarrea, y parálisis. La droga está contraindicada en pacientes asmáticos, en aquéllos que presentan obstrucción del tracto urinario, o que no pueden inducir taquicardia.

INTOXICACION POR SIMPATICOMIMETICOS

Este síndrome es el resultado de los efectos de una serie de drogas tales como los inhibidores de la monoaminoxidasa, cocaína, anfetaminas y derivados metanfetamina. En la actualidad, el compuesto simpaticomimético más popular es el 3,4-metileno-dioximetanfetamina (MDMA o “ecstasy”). Aunque estructuralmente distintos, los efectos clínicos de la cocaína y del “ecstasy” son casi idénticos. Los mismos son producidos por el aumento de los niveles de serotonina y sus metabolitos en el cerebro. El MDMA también causa una liberación excesiva de dopamina desde las terminales nerviosas, pero en menor medida que la serotonina.

La presentación clásica de la intoxicación por “ecstasy” es la de un adolescente que ingresa al servicio de emergencia luego de haber participado de una reunión en un ambiente cerrado y con alta temperatura, manteniendo una actividad física prolongada y con mala hidratación. Estos pacientes pueden colapsar o convulsar en la escena y también exhibir hipertermia, hiperactividad locomotora, ataxia, sudoración, taquicardia, insomnio y trismus. En casos de intoxicación severa se puede evidenciar una hipertermia fulminante, convulsiones, actividad muscular hiperkinética, rhabdomiolisis y coagulopatía.

La cocaína estimula la liberación y bloquea la recaptación de las catecolaminas endógenas. En adición a convulsiones y rhabdomiolisis, los efectos beta de la cocaína producen una reacción hipermetabólica y fiebre elevada, mientras que los efectos alfa pueden disminuir el flujo sanguíneo coronario produciendo arritmias y espasmo coronario.

La terapéutica consiste en la rápida y agresiva disminución de la temperatura, y la administración de benzodiazepinas o barbitúricos para disminuir la termogénesis por hiperquinesia.

SINDROME SEROTONINICO

El síndrome serotoninico es una reacción adversa a drogas potencialmente severo, caracterizado por la presencia de cambios cognoscitivos y conductuales (confusión y agitación que pueden progresar al coma), disfunción autonómica (hipertermia, diaforesis, midriasis, taquicardia y labilidad tensional, diarrea), y anormalidades neuromusculares de las cuales las más prominentes son la hiperreflexia y el mioclonus, que se desarrolla luego de horas de la administración de un agonista serotoninico en un paciente que está recibiendo una droga que potencia los efectos de las vías serotoninergicas. Las manifestaciones clínicas varían desde un cuadro banal hasta un proceso letal.

La incidencia del síndrome serotoninico está en aumento, en relación con el número creciente de agentes proserotonergicos utilizados en la práctica clínica. El síndrome ocurre en aproximadamente 14 a 16% de las personas con sobredosis de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs).

Un número creciente de drogas y combinaciones de drogas se ha asociado con el síndrome serotoninico (Tabla 5). Las mismas incluyen inhibidores de la monoamino oxidasa, antidepresivos

tricíclicos, SSRIs, analgésicos opioideos, medicaciones antitusígenas, antibióticos, agentes reductores de peso, antieméticos, hierbas medicinales; la supresión de medicamentos también se ha asociado con el síndrome.

Tabla 5.- Drogas asociadas con el síndrome serotoninico.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopran
Drogas antidepresivas: trazodone, nefazodona, bispirona, clomipramina, venlafaxina
Inhibidores de la MAO: fenelzina, clorgilina, isocarboxazida
Anticonvulsivantes: valproato
Analgésicos: meperidina, fentanilo, tramadol, pentazocina
Antieméticos: ondasetron, granisetron, metoclopramida
Antibióticos: linezolida, ritonavir
Drogas de abuso: “ectaxy”, ácido lisérgico, “foxy methoxy”
Suplementos dietarios e hierbas medicinales: triptofano, ginseng
Otros: litio
Interacciones de drogas

La serotonina es producida por la decarboxilación e hidroxilación del L-triptofano. La serotonina es un neurotransmisor cuyas neuronas están localizadas en los núcleos del rafe medio. Las neuronas serotoninicas desempeñan un rol en los ciclos de sueño-vigilia, humor, conductas emocional y alimentaria, y en la termorregulación. La cantidad y las acciones de este mediador están estrechamente reguladas por la combinación de mecanismos de recaptación, circuitos de retroalimentación y enzimas de metabolización. Los receptores serotoninicos postsinápticos están divididos en siete familias (T-HT₁ a 5-HT₇). Ningún receptor simple parece ser responsable del desarrollo del síndrome, aunque varias líneas de evidencias convergen en sugerir que los agonistas del receptor 5-HT_{2a} contribuyen sustancialmente a esta condición. En forma adicional el 5-HT_{1A} puede contribuir a través de una interacción farmacodinámica. La hiperactividad central noradrenérgica parece desempeñar un rol crítico, puesto que el grado en el cual está aumentada la concentración de norepinefrina en el sistema nervioso central en el síndrome se correlaciona con la gravedad del mismo.

Los casos moderados de síndrome serotoninico se caracterizan por presentar taquicardia, hipertensión e hipertermia. Es común la presencia de una temperatura de hasta 40°C. Los hallazgos comunes en el examen físico incluyen midriasis, aumento de los ruidos intestinales, diaforesis, y un color normal de la piel. La hiperreflexia y el clonus observado en los casos moderados son considerablemente más intensos en las extremidades inferiores que en las superiores. Los pacientes pueden exhibir un clonus ocular horizontal. Los cambios en el estado mental incluyen agitación o hipervigilancia, así como hablar arrastrado. Los pacientes pueden adoptar una peculiar conducta de rotación de la cabeza con hiperextensión del cuello.

Los pacientes con síndrome grave pueden presentar severa hipertensión y taquicardia que en forma abrupta se deterioran en un estado de shock. Estos pacientes pueden tener un delirio agitado así como rigidez muscular e hipertonicidad. El aumento del tono muscular es considerablemente mayor en las extremidades inferiores. La hiperactividad muscular puede producir un aumento de la temperatura central por encima de 41,1°C. Las anomalías de

laboratorio incluyen acidosis metabólica, rhabdomiólisis, elevación de la TGO y la creatinina, signos de fallo renal y de coagulación intravascular diseminada. No existe ningún examen de laboratorio que confirme el diagnóstico del síndrome serotoninico, siendo el clonus (espontáneo, inducible y ocular) el hallazgo aislado más importante que debe llevar a la sospecha del mismo.

El síndrome serotoninico es autolimitado y frecuentemente se resuelve dentro de las 24-36 horas con cuidados de soporte. El tratamiento debe incluir la remoción del agente precipitante, la provisión de cuidados de soporte, el control de la agitación, la administración de antagonistas del 5-HT_{2A}, el control de la inestabilidad autonómica y de la hipertermia. La intensidad de la terapéutica depende de la severidad de la afectación. Los casos leves pueden ser manejados con cuidados de soporte, remoción de las drogas precipitantes y tratamiento con benzodiazepinas. En casos más severos se recomienda administrar antagonistas del receptor 5-HT_{2A}. La droga de elección es la ciproheptadina. El tratamiento en adultos puede requerir dosis de 12 a 32 mg en un periodo de 24 horas. Se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 12 mg y luego 2 mg cada dos horas si los síntomas continúan. La ciproheptadina está disponible sólo por vía oral, pudiendo administrarse por sonda nasogástrica. La administración sublingual de olanzapina en dosis de 10 mg puede ser efectiva, aunque su eficacia no ha sido determinada. En casos graves se puede utilizar la clorpromacina en dosis de 50 a 100 mg por vía intramuscular. En pacientes con hipertermia severa se aconseja la parálisis farmacológica con agentes no depolarizantes y asistencia ventilatoria mecánica.

HIPOTERMIA

DEFINICIÓN

La hipotermia en humanos se define por la presencia de una temperatura central (timpánica, rectal o esofágica) por debajo de 35°C. A esta temperatura, los sistemas coordinados responsables de la termoregulación comienzan a fallar, debido a que las respuestas fisiológicas compensatorias para minimizar la pérdida de calor son muy limitadas. La hipotermia accidental primaria se produce cuando un individuo por otra parte sano experimenta un enfriamiento significativo por causas ambientales, como en el caso de la inmersión en agua helada. La hipotermia secundaria se produce a pesar de condiciones ambientales adecuadas, y es debida a una enfermedad o injuria que induce alteraciones en la termoregulación y en la producción de calor (ej. hipotiroidismo, intoxicación por drogas, trauma). Una tercera forma de hipotermia sería la iatrogénica, en la cual se induce hipotermia por razones terapéuticas (ej. cirugía con circulación extracorporea, tratamiento postparo cardiaco, ACV o trauma encefalocraneano) o como consecuencia del procedimiento en si mismo (anestesia prolongada).

ETIOLOGÍA

La hipotermia en el humano puede ser producida por múltiples causas, tal como se indica en la Tabla 6.

Tabla 6.- Factores predisponentes de hipotermia

| | |
|--|---|
| <i>Aumento de las pérdidas de calor</i> | <i>Alteraciones de la termoregulación</i> |
| Exposición ambiental | Disfunción periférica |
| Desordenes cutáneos | Neuropatías |
| Quemaduras | Transección medular |
| Dermatitis | Diabetes |
| Vasodilatación | Disfunción neurológica central |
| Alcohol | Hemorragia o trauma del SNC |
| Drogas (fenotiazinas) | Accidente cerebro vascular |
| Iatrogénica | Drogas: sedantes, alcohol, narcóticos |
| Tratamiento del golpe de calor | Neoplasias |
| Medio quirúrgico (CEC) | Enfermedad de Parkinson |
| <i>Disminución de la producción de calor</i> | Anorexia nerviosa |
| Enfermedades endocrinas | <i>Misceláneas</i> |
| Hipotiroidismo | Sepáis |
| Hipopituitarismo | Pancreatitis |
| Hipoadrenalismo | Carcinomatosis |
| Insuficiente aporte energético | Uremia |
| Hipoglucemia | Sarcoidosis |
| Malnutrición | Shock |
| Ejercicio extremo | Trauma |
| Patología neuromuscular | Enfermedades cardiopulmonares |
| Extremos de edad | Infecciones |
| Inactividad | |

CLASIFICACIÓN

La hipotermia ha sido clasificada en zonas de gravedad de acuerdo a los cambios fisiológicos que se producen a medida que la temperatura disminuye (Tabla 7). Durante la hipotermia leve, se producen cambios cardiovasculares destinados a mantener la homeostasis térmica, considerándose a esta zona como de relativa seguridad. A 32°C, comienzan a hacerse aparentes disturbios de la conducción cardíaca, y a 28°C se evidencian disritmias graves. Por debajo de los 28°C, los mecanismos de producción y de conservación de calor comienzan a fallar, y a 20°C prácticamente todos los pacientes desarrollan asistolia. La hipotermia profunda es incompatible con la vida excepto cuando la misma es inducida en forma terapéutica por razones médicas.

Tabla 7.- Clasificación de la hipotermia

| | | |
|---------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Hipotermia leve | Tradicional <35°-32°C | Paciente traumatizado <36°-34°C |
| Hipotermia moderada | <32°-28°C | <34°-32°C |
| Hipotermia severa | <28°-20°C | Por debajo de 32°C |
| Hipotermia profunda | <20°-14°C | |
| Hipotermia máxima | Por debajo de 14°C | |

En un estudio multicéntrico de 401 casos de hipotermia por exposición, la incidencia de mortalidad fue del 21 % cuando la temperatura central disminuyó entre 28 y 32°C. En contraste, en las víctimas de trauma, una temperatura central de 32°C o menos se asocia con una mortalidad de cerca del 100%, y en estos casos cualquier nivel de hipotermia se considera como un signo de mal pronóstico, motivo por el cual los niveles de gravedad son distintos que para el caso de la hipotermia de otra causa.

CUADRO CLÍNICO

Los cambios clínicos producidos por la hipotermia accidental son bastante característicos, aunque no existe una correlación estricta entre las manifestaciones neurológicas, los cambios sistémicos y el grado de hipotermia (Tabla 8).

Tabla 8.- Manifestaciones clínicas de la hipotermia.

| Temperatura central (°C) | Manifestaciones musculoesqueléticas | Manifestaciones neurológicas | Otras |
|--------------------------|---|-------------------------------------|---|
| Leve | | | |
| 38 | - | - | - |
| 36 | Comienzo de escalofríos | Palabra arrastrada | - |
| 34 | Escalofríos máximos | Aumento de la confusión | - |
| 32 | Disminución de los escalofríos | Estupor | Disminución de la PA, alcalosis respiratoria, diuresis fría |
| Moderada | | | |
| 32 | Ausencia de escalofríos, comienzo de rigidez muscular | Pupilas dilatadas | Arritmias, ondas J en el ECG |
| 30 | - | Ausencia de reflejos | Hipoventilación severa, posible fibrilación ventricular |
| 28 | Rigidez muscular extrema | Ausencia de movimientos voluntarios | Shock, ruidos cardíacos no audibles, frecuencia cardíaca < 40 |
| Severa | | | |
| 26 | - | - | - |
| 24 | Apariencia de muerte | - | Riesgo severo de fibrilación ventricular |
| 22-20 | - | EEG isoelectrico | Asistolia |

En la hipotermia moderada, existe inicialmente taquicardia con vasoconstricción periférica, y un consecuente aumento en el volumen minuto cardíaco. La presión arterial aumenta levemente. Estos fenómenos mediados por vía simpática pueden ser suprimidos por drogas, produciéndose una disminución proporcional de la frecuencia cardíaca, presión arterial y volumen minuto cardíaco. Las arritmias ventriculares generalmente son suprimidas por grados moderados de frío y reaparecen con el recalentamiento. En la medida en que la temperatura disminuye a grados moderados de hipotermia, se desarrolla una bradicardia progresiva consecuente con la disminución de la despolarización espontánea en las células marcapaso, la que es refractaria a la atropina. La

reducción resultante en el volumen minuto cardiaco también puede ser balanceada por un aumento en la resistencia vascular sistémica, debido a una respuesta autonómica refleja y a la liberación de catecolaminas. Esta resistencia sistémica elevada puede ser perpetuada por la hemoconcentración, el aumento de la viscosidad de la sangre y respuestas vasomotoras locales.

Se producen anomalías de la repolarización evidenciadas por la aparición de las ondas J de Osborn en el ECG, bajo la forma de una “joroba” en la unión QRS-ST, que son más perceptibles en las derivaciones precordiales laterales; tienden a aumentar en amplitud a medida que disminuye la temperatura. Se desarrollan complejos QRS progresivamente más anchos, como consecuencia del enlentecimiento de la conducción, en combinación con elevación del segmento ST o depresión de la onda T; estos cambios ECG pueden estar relacionados con isquemia y con el aumento de la acidosis. La prolongación del QT puede persistir por horas o aun días después del recalentamiento, y se pueden producir episodios de bloqueo auriculoventricular días después de haberse restaurado una temperatura normal.

A temperaturas de 28°C la frecuencia cardiaca disminuye a 30-40 latidos por minuto. A temperaturas menores, la bradicardia puede ser extrema. La resistencia vascular sistémica disminuye a medida que la respuesta de catecolaminas se reduce, y el volumen minuto cardiaco disminuye en forma concomitante. Con temperaturas por debajo de 24°C existe un alto riesgo de asistolia. Se ha sugerido que la asistolia es una manifestación primaria de la hipotermia, mientras que la fibrilación ventricular se produce en forma secundaria al recalentamiento, hipocapnia, alcalosis o manipulación física. La fibrilación ventricular es más común con temperaturas por debajo de 27°C, siendo más probable si se producen cambios súbitos como movimientos físicos, modificaciones de la PO₂ o de la PCO₂, cambios de la temperatura miocárdica o cambios en el estado ácido base u otros parámetros bioquímicos.

En la hipotermia severa, la fibrilación ventricular es muy resistente a los intentos de cardioversión eléctrica hasta lograr el recalentamiento. En la hipotermia, la reducción de la elasticidad de la pared torácica y de la *compliance* del corazón y de los pulmonares hace muy dificultosa la compresión del tórax y probablemente menos eficiente, pero se han descrito sobrevividas en pacientes luego de más de seis horas de resucitación cardiopulmonar.

Los cambios hematológicos asociados con la hipotermia son importantes, particularmente el aumento de la viscosidad de la sangre, del valor de fibrinógeno y del hematocrito; esto puede producir alteraciones en la función de muchos otros órganos. Los cambios en la permeabilidad vascular se asocian con la extravasación de plasma, lo que conduce a la hemoconcentración y la consiguiente hipovolemia. El hematocrito aumenta un 2% por cada grado de declinación de la temperatura.

El frío inhibe en forma directa las reacciones enzimáticas de la cascada de la coagulación, produciéndose una coagulopatía. El tiempo de protrombina y el KPTT pueden ser normales si se miden a 37°C, pero están significativamente aumentados si se miden a temperaturas bajas, aun cuando los niveles de los factores de coagulación persistan normales. El recalentamiento, mas que la administración de factores extrínsecos, corrige esta anomalía. Se han informado casos de coagulación intravascular diseminada en pacientes con hipotermia.

Los efectos neurológicos centrales del enfriamiento son aparentes clínicamente, con confusión inicial y amnesia en los estadios moderados. A medida que la temperatura sigue disminuyendo, se constatan apatía, deterioro del juicio, disartria, depresión progresiva de la conciencia y en última instancia coma. La pérdida de conciencia es común por debajo de 30°C. Se debe tener en cuenta que con la hipotermia severa se produce una reducción marcada del índice metabólico, y por ello un aumento considerable de la tolerancia cerebral a la isquemia; a temperaturas por debajo de 20°C, la tolerancia a la isquemia es diez veces mayor que en sujetos normotérmicos.

Los escalofríos son característicos de los grados leves a moderados de hipotermia, pero luego disminuyen a medida que la temperatura desciende más aun; las temperaturas a las cuales desaparecen los escalofríos es muy variable (24-35°C).

En los estadios iniciales se observan ataxia y pérdida del control motor fino, seguidos por hiporeflexia, respuesta plantar extensora y disminución de la reactividad pupilar en los grados moderados de hipotermia; cuando la temperatura disminuye por debajo de 28°C se producen rigidez, dilatación pupilar y arreflexia. En la hipotermia severa, la rigidez muscular y de las articulaciones puede simular el *rigor mortis*, aunque la rigidez puede, paradójicamente, desaparecer a temperaturas por debajo de 27°C.

En la hipotermia moderada, existe una taquipnea inicial, seguida por una reducción en el volumen minuto y en el consumo de oxígeno; pueden aparecer broncoespasmo y broncorrea. A medida que la temperatura disminuye a niveles moderados de hipotermia, se reducen los reflejos protectores de la vía aérea debido al deterioro de la función ciliar, lo que predispone a la aspiración y a la neumonía. Se produce una significativa reducción en el consumo de oxígeno y en la producción de dióxido de carbono, alcanzando a un 50% a los 30°C.

Inicialmente se produce una desviación a la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina en respuesta al descenso de la temperatura, lo que resulta en una disminución del aporte de oxígeno e hipoxia tisular, pero esto es balanceado en cierto grado por la acidosis láctica y por otros factores que contribuyen a la acidosis, tanto respiratoria como metabólica. Los escalofríos pueden aumentar la producción de lactato, y su *clearance* por el hígado está disminuido; frecuentemente la acidosis metabólica se hace más grave durante el recalentamiento debido a que los productos del metabolismo anaerobio retornan a la circulación, y ello contribuye al aumento del riesgo de arritmias.

En la hipotermia moderada, existe una diuresis inducida por el frío, que ocurre antes de que se produzca un descenso manifiesto de la temperatura corporal. Ello es debido a un aumento en el flujo sanguíneo renal como consecuencia de la vasoconstricción. Luego, al disminuir la temperatura, se produce una pérdida de la capacidad de los túbulos distales para reabsorber agua y una resistencia a la acción de la vasopresina. La diuresis inducida por el frío se acompaña de un aumento de la excreción urinaria de electrolitos, probablemente como resultado de una reducción en la reabsorción tubular de sodio. Si la hipotermia se desarrolla rápidamente, múltiples procesos pueden contribuir al desarrollo de hiperglucemia, lo que contribuye a la diuresis osmótica.

La hipokalemia es el resultado de un pasaje de potasio al interior de las células, debido a cambios en la permeabilidad de membrana y en la función de la bomba sodio-potasio. La

hiperkalemia, por otra parte, puede ser un marcador de la acidosis y de la muerte celular, siendo por lo tanto un signo de mal pronóstico. El ECG no es útil debido a que los cambios inducidos por el potasio en el mismo pueden ser reducidos por la hipotermia. La concentración sérica de sodio, calcio y magnesio no cambia significativamente por encima de 25°C, pero hay informes de severa hipofosfatemia en el periodo de recalentamiento.

La motilidad intestinal disminuye por debajo de 34°C, resultando en un ileo con temperaturas cercanas a 28°C, debiendo colocarse una sonda nasogástrica para reducir los riesgos de broncoaspiración. Se han descrito alteraciones de la función hepática, como consecuencia de la disminución del volumen minuto cardiaco, observándose una disminución del *clearance* de ácido láctico que contribuye a la acidosis. Se han descrito casos de pancreatitis en el 20-30% de los casos de hipotermia profunda.

PRONÓSTICO

La mortalidad en los pacientes hipotérmicos es muy variable de acuerdo a la literatura, oscilando entre el 12 y el 80%. La misma depende de la causa de la hipotermia, de la edad y estado clínico del paciente, del retardo hasta la institución del tratamiento, y probablemente, en algunos casos, de la modalidad de recalentamiento implementada.

No existen en la actualidad indicadores definitivos para predecir la muerte o el daño neurológico permanente en la hipotermia severa. Por tanto, no hay indicadores definitivos para sugerir cual paciente no podrá ser resucitado con éxito. La hiperkalemia severa (<10 mEq/L) puede ser un marcador de muerte. En la experiencia de Vassal y colaboradores, el único factor pronóstico asociado con la mortalidad fue la presencia y persistencia del estado de shock. Los esfuerzos de resucitación, en general, deben ser continuados hasta que la temperatura corporal alcance los 32°C. Sin embargo, la decisión para terminar la resucitación debe ser individualizada según las circunstancias.

El pronóstico asociado con la hipotermia en las víctimas de trauma es más grave que en las otras causas, al punto que se ha propuesto una clasificación distinta de las zonas de gravedad. La hipotermia es más común y más profunda en los pacientes con trauma severo. Por ello, es difícil establecer con certeza si el aumento de la mortalidad debe ser atribuido a la hipotermia en sí o a las lesiones de base. En la actualidad se acepta, sin embargo, que la hipotermia por sí tiene un efecto deletéreo sobre la fisiología, habiéndose comprobado que los pacientes recalentados en forma más agresiva tienen un mejor pronóstico que aquéllos que no lo son.

TRATAMIENTO

Manejo general

La severidad de la hipotermia, los hallazgos clínicos, y las condiciones comórbidas del paciente determinan la agresividad de las técnicas de resucitación. Las siguientes medidas deben ser instituidas como se indican:

Manejo de la vía aérea. Se debe proceder a la intubación por vía orotraqueal, siempre que la rigidez muscular no haga imposible la maniobra. Se debe administrar oxígeno suplementario.

Resucitación cardiopulmonar. Si el paciente se encuentra en asistolia o en fibrilación ventricular, se debe proceder a instituir un protocolo de reanimación cardiopulmonar (RCP). La compresión torácica puede ser dificultosa por la rigidez parietal. De acuerdo a los hallazgos electrocardiográficos, se aconsejan las siguientes medidas:

Bradicardia: evitar la manipulación farmacológica.

Fibrilación ventricular: intentar la desfibrilación aún con temperaturas de $< 30^{\circ}\text{C}$. Si no es exitosa, instituir recalentamiento. Evitar las drogas antiarrítmicas hasta que la temperatura supere los 30°C , y utilizar las dosis más bajas efectivas. El bretilio es la droga de elección, pero el sulfato de magnesio también puede ser eficaz.

Asistolia: masaje cardiaco y asistencia respiratoria. Administrar agentes farmacológicos sólo cuando la temperatura alcanza los 30°C .

Monitorizar la temperatura corporal. Iniciar el recalentamiento.

Fluidos intravenosos. La elección razonable es la solución de glucosa en salina normal. Durante el recalentamiento, habitualmente es necesario un aporte aumentado de fluidos para prevenir o tratar la hipotensión.

Empleo de vasopresores. La inestabilidad hemodinámica debe tratarse inicialmente con reemplazo de volumen. Los vasopresores tienen efectos mínimos o producen vasoconstricción y aumentan el riesgo de arritmia.

Colocación de SNG y catéter vesical.

Solicitar exámenes de laboratorio.

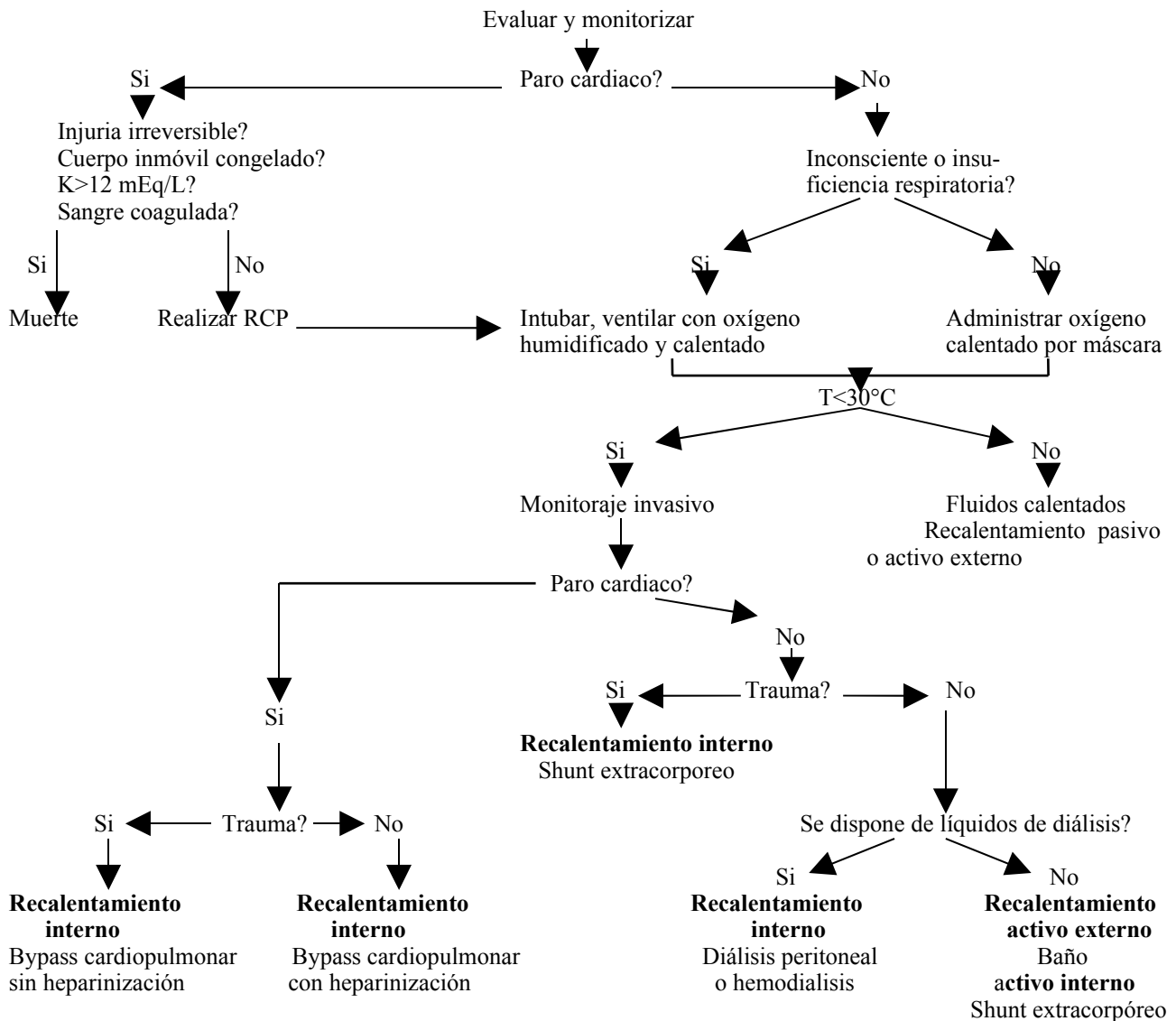


Fig. 1.- Protocolo de manejo clínico de pacientes admitidos con temperatura corporal < 35°C (Larach 1995)

Métodos de recalentamiento

Aunque el recalentamiento es el tratamiento primario de la hipotermia, existen controversias con respecto al método, duración y velocidad óptimos de recalentamiento. Existen tres tipos de métodos de recalentamiento: el recalentamiento externo pasivo, el recalentamiento externo activo, y el recalentamiento central activo (Fig. 1).

El recalentamiento externo pasivo es el método menos invasivo y de menos costo. El paciente es colocado en un ambiente cálido con ropa o coberturas calentadas y se permite que gane calor de este modo. Este método solo se puede aplicar como técnica única en los pacientes con hipotermia leve. El paciente debe ser capaz de generar calor para que sea efectivo.

El recalentamiento externo activo es el método más controvertido. El mismo involucra la aplicación externa de calor utilizando lámparas de calor, inmersión en agua caliente o aplicación de compresas con alta temperatura. El riesgo potencial del método es el sobreenfriamiento. Cuando se aplica una fuente de calor externa, se produce vasodilatación y la sangre periférica fría es transportada hacia la parte central del organismo, más caliente, reduciendo más aún la temperatura central. Esto podría aumentar la frecuencia de fibrilación ventricular. Se ha propuesto calentar únicamente el tórax, dejando las extremidades libres.

El recalentamiento central activo es el método más rápido e invasivo, e involucra la aplicación de calor a través de distintas vías: oxígeno calentado y humidificado (42 a 45°C), fluidos intravenosos calentados (40 a 42°C), lavaje rectal o gástrico, lavaje pleural, lavaje peritoneal con líquido de diálisis calentado a 40-45°C, recalentamiento continuo arteriovenoso o venovenoso, y bypass cardiopulmonar. Estas técnicas están indicadas en pacientes con una temperatura corporal <32°C, con inestabilidad cardiovascular o con factores de riesgo para paro cardíaco.

La disponibilidad de recursos es un factor decisivo en la elección del método de recalentamiento. Obviamente, si se dispone de bypass cardiopulmonar, el método es muy eficaz para realizar el recalentamiento y además facilita la estabilización hemodinámica del paciente. El circuito estándar de bypass cardiopulmonar incorpora una bomba con un oxigenador y un intercambiador de calor. Un flujo femoral de dos a tres litros por minuto con un calentador a 38-40°C aumenta la temperatura central 1 a 2°C cada tres a cinco minutos. El flujo del bypass puede aumentarse gradualmente hasta seis a siete litros por minuto. En cualquier caso, se deben tener en cuenta las complicaciones del recalentamiento que incluyen coagulación intravascular diseminada, edema pulmonar, síndromes compartimentales, rabiomiolisis e insuficiencia renal aguda.

BIBLIOGRAFIA

Bazille C., Megarbane B., Bensimhon D.: Brain damage after heat stroke. *J Neuropathol Exp Neurol* 64:970-2005

Bhanushali M., Tuite P.: The evaluation and management of patients with neuroleptic malignant syndrome. *Neurol Clin N Am* 22:389-2004

Bernard S., Buist M.: Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med* 31:2041-2003

Bertorini T.: Perisurgical management of patients with neuromuscular disorders. *Neurol Clin N Am* 22:293-2004

Birmes P., Coppin D., Schmitt L.: Serotonin syndrome: a brief review. *Canad Med Assoc J*: 27:1439-2003

Bouchama A., Hammami M.: Heat stroke: diagnosis, pathophysiology and treatment. Intern J of Intens Care 1:44-1994

Bouchama A., Knochel J.: Heat stroke. N Engl J Med 346:1978-2002

Boyer E., Shannon M.: The serotonin syndrome. N Engl J Med 352:1112-2005

Brandom B.: Recognition and treatment of malignant hyperthermia. The American Society of Anesthesiologists Vol 33:Chapter 3-2005

Caroff S., Mann S.: Neuroleptic malignant syndrome. Med Clin N Am 77:185-1993

Carter R., Chevront S., Williams J.: Epidemiology of hospitalizations and deaths from heat illness in soldiers. Med Science Sports and Exerc DOI 10.1249/01.mss.0000174895.19639.ed

Chan T., Evans S., Clark R.: Drug-induced hyperthermia. Crit Care Clin 13:785-1997

Dahmash N., Harthi S.: Invasive evaluation of patients with heat stroke. Chest 103:1210-1993

Danzl D., Pozos R.: Accidental hypothermia. N Engl J Med 331:1756-1994

Dinarello C., Cannon J.: New concepts on the pathogenesis of fever. Rev Infect Dis 10:168-1988

Finsterer J.: Current concepts in malignant hyperthermia. J Clin Neuromusc Dis 4:64-2002

Geiss P., Marr J.: Management of heat injury syndromes. Crit Care State of the Art. Vol 3-1982

Gentilello L.: Advances in the management of hypothermia. Surg Clin N Am 75:243-1995

Guze B., Baxter L.: Neuroleptic malignant syndrome. New Engl J Med 313:163-1985

Hadad E., Weinbroum A., Ben-Abraham R.: Drug-induced hyperthermia and muscle rigidity: a practical approach. Europ J Emerg Med 10:149-2003

Hanania N., Zimmerman J.: Accidental hypothermia. Crit Care Clin 15:235-1999

Holzer M., Behringer W.: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Curr Opin Anaesthesiol 18:163-2005

Khosla R., Guntupalli K.: Heat-related illnesses. Crit Care Clin 15:251-1999

Minard D.: Prevention of heat casualties in Marine Corps recruits. Mil Med 126:261-1961

Larach M., Localio R., Allen G.: A clinical grading scale to predict malignant hyperthermia susceptibility. Anesthesiology 80:771-1994

Larach M.: Accidental hypothermia. Lancet 345:493-1995

Lichtman A., Oribabor C.: Malignant hyperthermia following systemic rewarming after hypothermic cardiopulmonary bypass. Anesth Analg 102:372-2006



- Lugo-Amador N., Rothenhaus T., Moyer P.: Heat-related illness. *Emerg Med Clin N Am* 22:315-2004
- Mallet M.: Pathophysiology of accidental hypothermia. *Q J Med* 95:775-2002
- Nelson T., Flewellen E.: The malignant hyperthermia syndrome. *New Engl J Med* 309:416-1983
- Pestel G., Kurz A.: Hypothermia: it's more than a toy. *Curr Opin Anaesthesiol* 18:151-2005
- Pluth Yeo T.: Heat stroke: a comprehensive review. *AACN Clinical Issues* 15:280-2004
- Rav-Acha M., Hadad E., Epstein Y.: Fatal exertional heat stroke: a case series. *Am J Med Sci* 328(2):84-2004
- Shannon K., Bleck T.: How to detect and manage catastrophic thermoregulatory disorders. *J Crit Illness* 3(1):13-1988
- Simon H.: Hyperthermia. *N Engl J Med* 329:483-1993
- Sprung C.: The metabolic and respiratory alterations of heat stroke. *Arch Inter Med* 140:665-1980
- Ulrich A., Rathlev N.: Hypothermia and localized cold injuries. *Emerg Med Clin N Am* 22:281-2004
- Vassal T., Benoit Gonin B., Carrat F.: Severe accidental hypothermia treated in a ICU: prognosis and outcome. *Chest* 120:1998-2001
- Wang H., Callaway C., Peltzman A.: Admission hypothermia and outcome after major trauma. *Crit Care Med* 33:1296-2005
- Weinberg A.: Hypothermia. *Ann Emerg Med* 22(P2):370-1993
- Zimmerman J.: Hypothermia and hyperthermia. En Zimmerman J. (Edit). *Critical Care Refresher Course 2*. Society of Critical Care Medicine, 1998

