

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

### **Ipertermia maligna 2020**

#### **Sommario**

L'ipertermia maligna è definita nella Classificazione Internazionale delle Malattie come una reazione ipertermica progressiva pericolosa per la vita che si verifica durante l'anestesia generale. L'ipertermia maligna ha una base genetica sottostante e gli individui geneticamente suscettibili sono a rischio di sviluppare ipertermia maligna se sono esposti a uno qualsiasi dei potenti anestetici inalatori o al suxametonio. Può anche essere descritto come una sindrome ipermetabolica maligna. Non ci sono caratteristiche cliniche specifiche dell'ipertermia maligna e la condizione può rivelarsi fatale a meno che non sia riconosciuta nelle sue fasi iniziali e il trattamento non sia attuato tempestivamente e in modo aggressivo. L'Associazione degli anestesisti ha precedentemente prodotto linee guida per la gestione delle crisi da esporre in tutte le sale di anestesia come promemoria in caso di reazione di ipertermia maligna. L'ultima iterazione è stata prodotta nel 2011 e da allora ci sono stati alcuni sviluppi che richiedono un aggiornamento. In queste linee guida forniremo informazioni di base che sono state utilizzate per aggiornare le raccomandazioni sulla gestione delle crisi, ma forniremo anche indicazioni più dettagliate sulla diagnosi clinica dell'ipertermia maligna. Lo scopo di queste linee guida è esteso per includere una guida pratica per gli anestesisti che si occupano di un caso di sospetta ipertermia maligna una volta che la reazione acuta è stata arrestata. Ciò include informazioni sull'assistenza e il monitoraggio durante e dopo l'evento; attrezzature adeguate e misure rianimatorie all'interno della sala operatoria e della terapia intensiva; l'importanza della comunicazione e del lavoro di squadra; indicazioni sulla consulenza del paziente e della sua famiglia; e come fare un rinvio del paziente per la conferma della diagnosi. Esaminiamo anche quali pazienti che si presentano per un intervento chirurgico possono essere maggiormente a rischio di sviluppare ipertermia maligna in anestesia e quali precauzioni dovrebbero essere prese durante la gestione peri-operatoria dei pazienti.

#### **Raccomandazioni**

- Un aumento progressivo inspiegabile e inaspettato della produzione di anidride carbonica, come evidenziato in  $\text{ETCO}_2$ , dovrebbe portare a un alto indice di sospetto di ipertermia maligna.
- La raccolta di una storia personale e familiare di problemi anestesilogici è una parte obbligatoria della valutazione preoperatoria per tutti i pazienti che necessitano di anestesia generale o regionale.
- I principi di gestione di una reazione di ipertermia maligna consistono nell'invertire immediatamente la reazione e nel trattare le conseguenze della reazione.
- Devono essere applicati insieme tre approcci per invertire il processo di ipertermia maligna: eliminare l'agente scatenante; somministrare per via endovenosa (iv) dantrolene; e iniziare il raffreddamento attivo del corpo.
- I filtri a carbone attivo dovrebbero essere disponibili in tutti i luoghi in cui viene somministrata l'anestesia generale.

*Da: Anaesthesia 2021, 76, 655–664*

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))

- La dose iniziale di dantrolene è di 2–3 mg/kg con ulteriori 1 mg/kg ogni 5 min fino a raggiungere gli obiettivi del trattamento.
- Il dantrolene deve essere somministrato fino a quando l'ETCO<sub>2</sub> non è < 6 kPa (45 mmHg) con normale ventilazione minuto e la temperatura è < 38,5°C.
- Quando un paziente ha una sospetta ipertermia maligna è responsabilità professionale dell'anestesista consulente inviare il paziente ad un centro di diagnosi dell'ipertermia maligna.
- Prima della dimissione dall'ospedale, il paziente e il suo medico di famiglia devono essere informati della sospetta diagnosi di ipertermia maligna e delle sue implicazioni per lui e la sua famiglia.
- I pazienti ad aumentato rischio di sviluppare ipertermia maligna non devono essere esposti a potenti anestetici per inalazione o suxametonio.

### Introduzione

L'ipertermia maligna (MH) è una rara emergenza anestesiológica. È stato stimato che si verifichi tra 1:10.000 e 1: 150.000 anestetici generali, ma queste stime sono soggette a errori per una serie di motivi. Questi includono la segnalazione incompleta di reazioni sospette; mancata conferma della diagnosi con test definitivo; stime imprecise del numero totale di anestetici generali somministrati alla popolazione di riferimento (il denominatore); e l'uso di banche dati amministrative per identificare i casi. Nel Regno Unito, negli ultimi anni sono stati circa 20 nuovi casi confermati di MH ogni anno. Se si utilizzano i dati del Royal College of Anaesthetists' National Audit Projects (NAP5 e NAP6), che stimano il numero di anestesie generali a circa 3 milioni all'anno, l'incidenza di MH nel Regno Unito è di circa 1: 100.000. Tuttavia, i dati provenienti da altri paesi che dispongono di una raccolta sistematica di dati per il numero di anestesie, indicano costantemente il numero di anestesie generali intorno a 1 ogni 10 della popolazione all'anno. Utilizzando queste informazioni per definire il denominatore dell'incidenza dell'MH nel Regno Unito si ottiene un valore di circa 1:250.000 anestesie. Qualunque sia l'incidenza di MH, è chiaro che il numero di casi ogni anno è leggermente diminuito e questo calo rispecchia la riduzione dell'uso di suxametonio. Il numero di casi che si verificano durante l'anestesia inalatoria senza suxametonio è probabilmente rimasto ragionevolmente costante negli ultimi 40 anni. Ciò riflette il potenziale per uno qualsiasi dei potenti anestetici inalatori di innescare una reazione MH. In effetti, il numero di casi innescati da ciascuno degli anestetici inalatori riflette l'uso complessivo di quel particolare agente.

La più alta incidenza segnalata di MH si verifica nelle popolazioni pediatriche e c'è anche un'incidenza costantemente maggiore di reazioni MH negli uomini rispetto alle donne. Le ragioni della distribuzione per età e sesso delle reazioni MH sono sconosciute.

L'ipertermia maligna è stata descritta per la prima volta nel 1960 e la mortalità è stata stimata tra il 70 e l'80% nei successivi 10 anni. La mortalità, almeno nel Regno Unito, iniziò a diminuire nel corso degli anni '70. Questo prima dell'introduzione di i.v. dantrolene ed è stato attribuito a una maggiore consapevolezza della condizione e alla comprensione della necessità di interrompere la somministrazione di anestetici non appena viene fatta la diagnosi. Nonostante

*Da: Anaesthesia 2021, 76, 655–664*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

la disponibilità di dantrolene, i decessi per MH si verificano ancora con un tasso di mortalità di circa il 4% nel Regno Unito. Questi dati indicano che il dantrolene e tutte le misure sintomatiche possono non avere successo nel prevenire la morte per MH a meno che il trattamento non venga implementato all'inizio nel corso di una reazione. In effetti, in Nord America, ci sono dati che suggeriscono che l'esito di MH è peggiorato negli ultimi anni.

*Uno dei motivi per cui la diagnosi può essere ritardata è se l'anestesista presume erroneamente che una storia di anestesia senza incidenti precluda la possibilità che il paziente sia a rischio di sviluppare MH. Sappiamo che non è così e ci sono segnalazioni di pazienti che hanno ricevuto più anestetici apparentemente senza incidenti prima di avere una reazione. I motivi per cui gli individui suscettibili potrebbero non attivarsi se esposti ad agenti scatenanti non sono completamente compresi.*

Man mano che impariamo di più sulla genetica della suscettibilità alla MH, diventiamo sempre più consapevoli della discrepanza tra la prevalenza di varianti genetiche associate ad un aumentato rischio di MH e l'incidenza di episodi clinici di MH. Con i risultati di progetti di sequenziamento genico su larga scala disponibili online, ora sappiamo che le varianti genetiche associate a un aumentato rischio di sviluppare MH hanno una prevalenza combinata nella popolazione generale inferiore a 1:2000. È probabile che vi siano ragioni genetiche e non genetiche per la ridotta penetranza della suscettibilità all'MH e questa è un'area di ricerca attiva.

### **Presentazioni cliniche e diagnosi**

La definizione di MH implica che la diagnosi di una reazione MH dovrebbe essere riservata a quei pazienti che sviluppano caratteristiche di una risposta ipermetabolica durante l'anestesia generale. Tuttavia, prima di descrivere queste caratteristiche, vale la pena evidenziare che i pazienti suscettibili possono avere altre manifestazioni durante il periodo perioperatorio. Queste presentazioni riflettono la presenza di una miopatia subclinica nei pazienti suscettibili all'MH che li predispone a risposte anormali al suxametonio. La normale risposta al suxametonio prima dell'inizio della paralisi comprende le fascicolazioni muscolari, ma il suxametonio provoca anche un aumento iniziale del tono muscolare più evidente nei muscoli della mascella. Questo è clinicamente evidente come resistenza all'apertura della bocca entro i primi 60-90 s dopo la somministrazione di suxametonio. Nel paziente suscettibile all'MH, la rigidità muscolare della mascella può essere esagerata in termini di grado di aumento del tono muscolare e della sua durata (spasmo del muscolo massetere) e la rigidità può essere evidente anche in altri gruppi muscolari, in particolare gli arti. Il suxametonio produce anche rabdomiolisi nel paziente suscettibile all'MH, così come in pazienti con altre miopatie. Molto raramente, questo può portare a un'iperkaliemia acuta abbastanza grave da produrre arresto cardiaco ma più comunemente si presenta come mioglobinuria nel periodo postoperatorio.

### **Caratteristiche cliniche di una reazione di ipertermia maligna**

Le caratteristiche cliniche iniziali derivano da meccanismi omeostatici all'interno delle cellule muscolari scheletriche che compensano l'aumento del calcio citoplasmatico rilasciato dai farmaci scatenanti. Questi meccanismi omeostatici che includono ATP-asi dipendenti

*Da: Anaesthesia 2021, 76, 655–664*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

dall'energia e il loro turnover determina un aumento del metabolismo intermedio nel tentativo di mantenere il fabbisogno di adenosina trifosfato. L'aumento del metabolismo intermedio si traduce in un aumento del consumo di ossigeno e della produzione di anidride carbonica, che a sua volta provoca un aumento dell'attività del sistema nervoso simpatico. La manifestazione più rilevante di una maggiore attività simpatica è un aumento della frequenza cardiaca. La risposta pressoria in MH è più variabile in quanto bilancia gli effetti della stimolazione simpatica con le conseguenze vasodilatatrici periferiche dei sottoprodotti metabolici.

L'aumento del tasso metabolico produrrà anche calore, portando ad un aumento della temperatura corporea mentre il calore si libera dal muscolo scheletrico. Tuttavia, la generazione di calore accelera quando i meccanismi di omeostasi del calcio all'interno delle cellule muscolari scheletriche non riescono a prevenire un progressivo aumento del calcio intracellulare sufficiente per attivare i miofilamenti. L'attività contrattile muscolare è inefficiente (30-60% a seconda del tipo di fibra) con l'energia non utilizzata per la contrazione che si aggiunge alla generazione di calore. L'attività contrattile muscolare esacerba ulteriormente la domanda di adenosina trifosfato, ma induce anche sollecitazioni meccaniche sulla membrana del muscolo scheletrico che portano inizialmente alla perdita di ioni potassio dalla cellula muscolare e successivamente di molecole più grandi, in particolare mioglobina e creatinichinasi. Le aree cutanee esposte possono essere calde, arrossate e sudate, mentre la chiazzeria della pelle sembra essere più comune nei bambini piccoli.

Da quanto sopra, si può vedere che le sequele acute di una reazione MH includono acidosi (inizialmente respiratoria ma successivamente mista), iperkaliemia e aritmie. La coagulopatia intravascolare disseminata può svilupparsi come conseguenza della temperatura elevata. La rabdomiolisi massiccia è associata a gonfiore muscolare che dà origine alla possibilità di sindrome compartimentale; la rabdomiolisi può anche portare a danno renale occlusivo acuto. La tempistica delle manifestazioni dell'MH è molto variabile. Queste possono manifestarsi entro 10 minuti dall'esposizione agli agenti scatenanti o l'insorgenza può essere ritardata di diverse ore, specialmente con l'uso del desflurano.

Quando una manifestazione clinica è iniziata, il suo andamento è anche variabile con la velocità di progressione tendente ad essere più rapida in quelle reazioni che si verificano subito dopo la somministrazione degli agenti scatenanti. Le manifestazioni più intense tendono a verificarsi quando sono stati somministrati sia suxametonio che un potente anestetico per inalazione. La diagnosi di MH è posta dopo l'interruzione dell'anestesia inalatoria. In retrospettiva, alcune di queste reazioni potrebbero essere iniziate durante la somministrazione dell'anestetico, ma in altre i primi segni si sono evidenziati chiaramente dopo l'interruzione dell'agente inalatorio. Ci sono diversi rapporti che suggeriscono che l'insorgenza di MH può essere ritardata di diverse ore dopo l'innesto di bypass coronarico, ma l'unico di questi in cui è stata successivamente confermata la diagnosi di MH è stato un paziente di una serie canadese che ha sviluppato un aumento della temperatura e ipercapnia 72 minuti dopo il trasferimento in terapia intensiva cardiologica. A parte la chirurgia cardiaca, l'intervallo più lungo riportato tra l'interruzione dell'agente inalatorio e lo sviluppo di un probabile episodio di MH è di 40 minuti.

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))

### Diagnosi

La chiave per fare la diagnosi di MH in modo tempestivo è essere consapevoli della sua possibilità ogni volta che vengono utilizzati agenti scatenanti e avere un livello di sospetto. Sebbene MH non abbia caratteristiche patognomoniche, le caratteristiche cliniche cardinali derivano da un'eccessiva produzione di anidride carbonica (Box 1). Ciò si manifesterà nel paziente ventilato meccanicamente come un aumento dell'ETCO<sub>2</sub> (anche con i tentativi dell'anestesista di controllare l'ETCO<sub>2</sub> aumentando la ventilazione minuto) o nel paziente che respira spontaneamente come un aumento della frequenza respiratoria e successivamente un aumento dell'ETCO<sub>2</sub>. Un aumento inspiegabile e inaspettato della produzione di anidride carbonica dovrebbe avvisare l'anestesista della possibilità di una reazione MH. Non è possibile controllare facilmente l'ETCO<sub>2</sub> aumentando la ventilazione minuto durante una MH. Se la macchina di anestesia calcola il consumo di ossigeno, si osserverà che questo aumenta in linea con l'aumento della produzione di anidride carbonica. A meno che la risposta del sistema nervoso simpatico non sia bloccata, ad esempio, dall'uso di beta-bloccanti o remifentanil, l'aumento della produzione di anidride carbonica sarà accompagnato da un aumento inspiegabile e inaspettato della frequenza cardiaca: è la tendenza al rialzo della frequenza cardiaca più utile del raggiungimento di un valore specifico. La presenza di un aumento della produzione di anidride carbonica e della frequenza cardiaca e l'esclusione di cause alternative dovrebbero essere sufficienti per fare diagnosi di sospetta MH e avviare un trattamento per MH.

Se la temperatura del paziente è stata monitorata durante l'inizio di una reazione MH, di solito avrà iniziato ad aumentare al momento della diagnosi, ma spesso non avrà raggiunto oltre il limite superiore della norma prima dell'inizio del trattamento. *L'aumento della temperatura che inizia prima di qualsiasi evidenza di aumento della produzione di anidride carbonica non sarà causato da una reazione MH. Tuttavia, va ricordato che una reazione MH può verificarsi in un paziente che è già febbrile.*

L'insorgenza di rigidità muscolare generalizzata nel corso di una reazione MH (al contrario di una risposta immediata al suxametonio), che può verificarsi anche in presenza di blocco neuromuscolare non depolarizzante, è uno sviluppo preoccupante in quanto è probabile che preannunci lo stadio di una reazione MH che sarà irreversibile.

### Gestione di una reazione di ipertermia maligna

Il ritardo nell'inizio del trattamento dell'MH è associato a un aumento della mortalità e alla gravità e al numero di complicanze. I principi del trattamento consistono in primo luogo nell'invertire la reazione e in secondo luogo nel trattare le conseguenze della reazione. Esistono tre approcci per invertire il processo MH e questi dovrebbero essere applicati insieme (Box 2): **eliminare l'agente scatenante; dare dantrolene iv; e inizia il raffreddamento attivo del corpo.** Il primo è attraverso l'eliminazione degli anestetici scatenanti. Il vaporizzatore deve essere spento e rimosso dalla macchina per anestetico, il 100% di ossigeno deve essere erogato al massimo flusso e la ventilazione di base del paziente deve essere aumentato a 2-3 volte il valore normale. Una recente innovazione è la disponibilità di filtri a carbone attivo, che possono essere posizionati sulle branche inspiratori

*Da: Anaesthesia 2021, 76, 655–664*

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))

ed espiratori della macchina di anestesia per adsorbire gli anestetici inalatori. I filtri a carbone attivo dovrebbero essere disponibili in ogni ospedale in cui viene somministrata l'anestesia generale. Il dantrolene sodico è un antidoto all'MH in quanto inibisce l'eccessivo rilascio di calcio nella cellula muscolare. Il terzo approccio per invertire il processo di MH è il raffreddamento attivo del corpo: un aumento della temperatura corporea migliora il rilascio di calcio delle cellule muscolari e sensibilizza i miofilamenti agli effetti del calcio causando rigidità muscolare generalizzata, compromettendo la perfusione e quindi la somministrazione di dantrolene.

### Dantrolene

Il dantrolene è un derivato dell'idantoina poco solubile in acqua. La formulazione tradizionale è presentata in *fiale da 20 mg e ciascuna fiala viene ricostituita con 60 ml di acqua sterile, che possono richiedere 5 minuti di agitazione vigorosa*. Una nuova preparazione di dantrolene è disponibile negli Stati Uniti e in alcuni altri paesi, ma non è autorizzata in Europa. In questa preparazione (Ryanodex<sup>®</sup>), nel flaconcino sono presenti 250 mg e questo può essere sciolto rapidamente in 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

In una reazione acuta di MH, la dose di dantrolene deve essere titolata contro il suo effetto. Infatti, molte reazioni di MH rispondono all'interruzione e all'eliminazione degli agenti scatenanti in modo tale che la reazione si interrompe prima che possa essere preparata una dose iniziale di dantrolene. In caso contrario, la dose iniziale di dantrolene è di 2-3 mg/kg. Questa dose si basa sulla dose media (2,3 mg/kg) necessaria per raggiungere una concentrazione plasmatica di dantrolene equivalente alla concentrazione che inibisce le risposte di contrazione in vitro della preparazione del muscolo scheletrico. Le raccomandazioni prevedono un intervallo di dosi in modo da poter effettuare un rapido calcolo della dose in una situazione di emergenza per quella che, dopo tutto, è una dose iniziale di un farmaco che richiede una titolazione (Box 3). In effetti, da un punto di vista pratico, causa della difficoltà di ricostituzione del dantrolene, negli adulti si consiglia di somministrare ogni siringa di dantrolene appena preparata piuttosto che attendere che sia pronta la dose iniziale completa: il dantrolene può essere infuso in questo modo fino al raggiungimento degli obiettivi iniziali del trattamento. *Per i bambini, raccomandiamo l'iniziale 2-3 mg/kg con ulteriori boli di 1 mg/kg somministrati ogni 5 minuti fino al raggiungimento degli obiettivi del trattamento.*

**Box 1** Caratteristiche diagnostiche dell'ipertermia maligna

- Aumento inspiegabile e inaspettato dell'ETCO<sub>2</sub>
- Aumento inspiegabile e inaspettato della frequenza cardiaca
- Aumento inspiegabile e inaspettato della temperatura

Gli obiettivi di trattamento raccomandati sono la riduzione dell'ETCO<sub>2</sub> a meno di 6 kPa con valori

normali di ventilazione minuto e una temperatura interna < 38,5°C. Quando questi obiettivi sono stati raggiunti, la somministrazione di dantrolene deve essere sospesa, tenendo presente che potrebbero essere necessarie ulteriori dosi in caso di aumento del rimbalzo dell'ETCO<sub>2</sub> e della temperatura. *Quando è stata somministrata una dose cumulativa di 10 mg/kg di dantrolene, si raccomanda una rivalutazione formale della diagnosi. Se la MH fosse ancora considerata una diagnosi probabile, la somministrazione di dantrolene dovrebbe*

*Da: Anaesthesia 2021, 76, 655-664*

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))

continuare nonostante la scheda tecnica del prodotto stabilisca una dose massima di 10 mg/kg. In questa situazione, oltre a continuare il dantrolene, è necessario prestare la massima attenzione al raffreddamento corporeo aggressivo.

### Box 2 Inversione del processo di ipertermia maligna

- Eliminare l'agente
  - Spegnerne e rimuovere il vaporizzatore
  - Fornire il 100% di ossigeno al flusso massimo
  - Aumentare la ventilazione al minuto 2 - 3 volte il normale
  - Inserire filtri a carbone attivo sulle branche inspiratorio e espiratoria del circuito espiratorio
- Somministrare dantrolene sodico
- Iniziare il raffreddamento attivo del corpo

Studi di farmacocinetica indicano che la disposizione del dantrolene è simile nei bambini rispetto agli adulti in base al peso corporeo effettivo. Non sono stati condotti studi sulla farmacocinetica del dantrolene nei pazienti obesi. Dato che la maggior parte dei farmaci lipofili richiedono una dose di carico basata sul peso

corporeo effettivo, o almeno superiore al peso corporeo ideale, si raccomanda che la dose iniziale di dantrolene sia basata sul peso corporeo effettivo del paziente.

Può verificarsi una recrudescenza di MH, che è stata segnalata fino a 14 ore dopo il controllo della reazione iniziale. Tuttavia, si sconsiglia la somministrazione profilattica di dantrolene dopo il controllo della reazione iniziale in quanto non è richiesta nella maggior parte dei casi ed è associata a debolezza muscolare e nausea. Se si verifica una recrudescenza, devono essere somministrate ulteriori dosi in bolo di dantrolene. Se sono necessari entro 6 h dalla reazione iniziale, deve essere utilizzato in primo luogo 1 mg/kg, ma se sono trascorse più di 6 h dalla dose precedente di dantrolene, dovrebbero essere 2-3 mg/kg. *L'infusione continua*

*di dantrolene è associata ad un'elevata incidenza di tromboflebite dovuta all'elevata osmolarità della soluzione.*

### Box 3 Somministrazione di dantrolene

- Titolare la dose per ottenere l'effetto
- Dose iniziale 2-3 mg/kg
  - Ci vuole tempo per ricostituire, quindi somministrare ogni siringa come è preparato.
- Continuare a somministrare dosi aggiuntive di 1 mg/kg fino al raggiungimento degli obiettivi di trattamento
- Obiettivi del trattamento
  - $ETCO_2 < 6$  kPa
  - con ventilazione minuto normale
  - e temperatura interna  $< 38,5^\circ$  C

Mettere in pausa il dantrolene quando gli obiettivi sono stati raggiunti, ma potrebbe essere necessario fornire di più se la  $CO_2$  o la temperatura aumenta

### Gestione delle conseguenze dell'ipertermia maligna

Al fine di facilitare un'ulteriore gestione, il monitoraggio di routine di base dovrebbe essere integrato dal monitoraggio della temperatura interna e dal monitoraggio diretto della pressione arteriosa che consenta anche un regolare prelievo di sangue (Box 4). Deve essere *inserito un*

*catetere urinario* per monitorare la produzione di urina, il pH delle urine e la mioglobinuria. *I campioni di sangue devono essere inviati per l'emogasanalisi arteriosa, la biochimica, gli indici di coagulazione, l'ematocrito e la conta piastrinica.*

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))

### Acidosi

La gestione primaria dell'acidosi avviene attraverso l'iperventilazione, ma suggeriamo una quantità bassa di somministrazione di bicarbonato di sodio, poiché bassi valori di pH sono associati a uno scarso esito in MH. Il bicarbonato di sodio aiuta la ricaptazione degli ioni potassio nelle cellule e alcalinizza anche l'urina.

### Iperkaliemia

Il trattamento dell'iperkaliemia deve essere con bicarbonato di sodio e/o glucosio (50 ml 50%) con insulina (10 unità). Calcio endovenoso 0,1 mmol/kg deve essere usato solo in extremis. Sebbene il calcio sia solitamente un trattamento di prima linea dell'iperkaliemia, questo non è il caso dell'MH, poiché vi sono alcune evidenze che l'afflusso di calcio extracellulare contribuisce al sovraccarico di calcio del mioplasma. L'emofiltrazione deve essere presa in considerazione se l'iperkaliemia non è altrimenti controllata e se sono disponibili attrezzature e competenze adeguate.

#### Box 4 Gestire le conseguenze dell'ipertermia maligna

Monitorare e trattare:

- Acidosi
- Iperkaliemia
- Aritmie
- Mioglobina
- Coagulazione intravascolare disseminata
- Sindrome compartimentale

### Aritmie

La forma più frequente di aritmia associata a MH è la tachiaritmia. Si consiglia di utilizzare un agente antiaritmico con cui si ha più familiarità come l'amiodarone, un beta-bloccante a breve durata d'azione o il magnesio.

### Mioglobinuria

Dovrebbe essere previsto e l'obiettivo dovrebbe essere una produzione di urina di > 2 ml/kg/h. Vi è controversia sull'alcalinizzazione delle urine mediante somministrazione di bicarbonato di sodio nella prevenzione del danno renale acuto da mioglobinuria. È meno probabile che la mioglobina precipiti nell'urina alcalina e, in assenza di evidenze convincenti di danno in questa situazione, si consiglia di utilizzare il bicarbonato di sodio.

### Coagulopatia intravascolare disseminata

L'insorgenza di coagulopatia intravascolare disseminata durante una reazione MH è associata a prognosi negativa. Si consiglia un trattamento empirico con piastrine, plasma fresco congelato e crioprecipitato. L'acido tranexamico non è indicato in questa situazione.

### Sindrome compartimentale

Qualsiasi paziente che sviluppi mioglobinuria deve essere monitorato per lo sviluppo della sindrome compartimentale. Va ricordato che i livelli di creatinasi potrebbero non raggiungere il picco fino a 24 ore dopo un evento MH. Il principale mezzo di monitoraggio per la sindrome compartimentale è quindi clinico. È probabile che il paziente sveglio si lamenti

*Da: Anaesthesia 2021, 76, 655–664*

## LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))

del dolore se si sviluppa la sindrome compartimentale. Nel paziente sedato, deve essere effettuata una valutazione regolare degli arti per gonfiore, morbidezza muscolare e polsi periferici o saturazione periferica di ossigeno. Se c'è il sospetto che si sia sviluppata la sindrome compartimentale, devono essere misurate le pressioni compartimentali. Il trattamento per la sindrome compartimentale è la fasciotomia.

### Gestione post-ipertermia maligna

**Box 5** Pazienti ad aumentato rischio di sviluppare ipertermia maligna se esposti ad agenti scatenanti

1. Pazienti con stato di alto rischio confermato dalla presenza di una variante genetica patogena per la suscettibilità all'MH o da un test di contrattura in vitro positivo.
2. Consanguinei di un individuo con una diagnosi confermata di suscettibilità alla MH.
3. Pazienti con anamnesi personale o familiare di anestetico che possono implicare MH.
4. Pazienti con miopatia clinica che hanno un'eziologia genetica che coinvolge un gene implicato nella suscettibilità MH (RYR1, CACNA1S, STAC3).
5. Pazienti con una variante genetica di significato sconosciuto in geni implicati nella suscettibilità MH (RYR1, CACNA1S, STAC3).
6. Pazienti con rabdomiolisi altrimenti inspiegabile, specialmente con una storia di rabdomiolisi ricorrente.
7. Pazienti con iperCKemia idiopatica.
8. Pazienti con calore da sforzo altrimenti inspiegabile
9. malattia.

Se la reazione MH viene trattata con successo in sala operatoria e non è richiesta una gestione continua delle sue sequele, non vi è alcuna controindicazione alla continuazione e al completamento della procedura chirurgica sotto anestesia i.v.

Raccomandiamo che il paziente rimanga sedato dopo il completamento dell'intervento chirurgico fino a quando tutte le alterazioni metaboliche non siano state corrette. Quando ciò si è verificato, il paziente deve

essere svezzato dal supporto ventilatorio come di consueto. La recrudescenza di MH è ben descritta: la probabilità e la gravità sono correlate alla gravità dell'episodio iniziale di MH. Se la reazione è stata trattata nelle sue fasi iniziali, come evidenziato dalla risposta all'interruzione degli agenti scatenanti senza la necessità di dantrolene, è ragionevole svegliare il paziente dopo l'intervento chirurgico, monitorarlo per almeno 1 ora nell'unità di cura post-anestesia prima di rientrare poi nel reparto postoperatorio. *Non sarebbe saggio dimettere il paziente dall'ospedale entro 24 ore dalla fine dell'intervento chirurgico in cui si è verificata una sospetta reazione MH. Se è stato necessario il dantrolene per invertire la reazione MH iniziale, il paziente deve essere monitorato in un'unità di terapia intensiva per almeno 24 ore dopo l'evento.* La scelta della terapia intensiva dipenderà dalle condizioni del paziente, dai requisiti per la ventilazione meccanica continua e dalla necessità di un monitoraggio invasivo.

### Consulenza al paziente e alla famiglia

Prima della dimissione dall'ospedale il paziente e la sua famiglia devono essere informati della sospetta diagnosi di MH. Dovrebbero essere fornite loro informazioni scritte sulla

*Da: Anaesthesia 2021, 76, 655–664*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

diagnosi sospetta e le sue implicazioni per la futura gestione dell'anestesia nella loro famiglia. Dovrebbero essere specificatamente avvisati di avvertire tutti i consanguinei del paziente che possono essere contattati del rischio di MH e della necessità di menzionarlo qualora un membro della famiglia dovesse richiedere il ricovero in ospedale. Ogni membro della famiglia dovrebbe essere informato che queste informazioni si applicano a loro fino a quando non viene dimostrato il contrario utilizzando test diagnostici definitivi.

### **I servizi diagnostici per sospetta MH**

Quando un paziente ha una sospetta reazione MH, è responsabilità professionale dell'anestesista consulente responsabile del caso fare un rinvio diretto all'Unità investigativa MH. Questo perché i consulenti MH dovranno rivedere le copie della cartella di anestesia e di altre registrazioni perioperatorie insieme a un commento dell'anestesista presente per integrare la cartella di anestesia. Nel valutare la necessità di ulteriori indagini sul rischio MH, i consulenti MH dovranno spesso chiedere agli anestesisti di riferimento di chiarire eventi o fornire informazioni aggiuntive.

Non tutti i casi di sospetta MH richiederanno ulteriori indagini. È inevitabile, a causa delle caratteristiche non specifiche della MH e della necessità vitale di trattare la MH nelle sue fasi iniziali, che i pazienti vengano trattati per MH quando i problemi incontrati durante l'anestesia derivano da una causa alternativa. Ciò può risultare evidente dal centro di MH, che ha il vantaggio di rivedere il caso con il senno di poi e di avere una notevole esperienza nella valutazione delle reazioni avverse all'anestetico. Si ha una maggiore sicurezza nella decisione che un caso non era una manifestazione di MH se è possibile identificare una spiegazione alternativa più probabile.

Se l'Unità MH non è in grado di escludere la possibilità di una reazione MH, il paziente sarà sottoposto a valutazione. Ci sono due alternative per lo studio della suscettibilità MH. Il primo è lo screening del DNA, per il quale l'Unità MH invia le provette del sangue pertinenti e le istruzioni per un campione di sangue che deve essere prelevato dal paziente e restituito all'Unità MH. Questo è relativamente economico, minimamente invasivo e conveniente per il paziente, ma lo screening del DNA ha solo una sensibilità approssimativa del 50% per rilevare la suscettibilità MH. La diagnosi definitiva di suscettibilità a MH si basa su test specialistici eseguiti su strisce muscolari appena asportate prelevate con biopsia (test di contrattura in vitro). Poiché sono necessari campioni muscolari freschi, il paziente deve recarsi all'unità MH per i test. Per i pazienti che hanno avuto una sospetta reazione MH, il test del DNA viene spesso utilizzato in prima istanza. Se non viene rilevata una modifica genetica associata a MH, il paziente verrà quindi sottoposto ai test di biopsia muscolare se è abbastanza grande (età > 10 anni). Per i casi < 10 anni con test genetico negativo, a entrambi i genitori verrà offerto un test di biopsia muscolare. Va notato che il test della biopsia muscolare non verrà eseguito entro 4 mesi dopo una reazione acuta poiché la risposta del muscolo danneggiato nel test è imprevedibile.

Quando una diagnosi di MH positiva viene effettuata mediante un test del DNA, il paziente viene informato per iscritto, fornito di informazioni e data la possibilità di avere un appuntamento o un consulto telefonico con l'Unità MH. Copie della corrispondenza vengono

***Da: Anaesthesia 2021, 76, 655–664***

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

inviare al medico di famiglia del paziente e referente anestesista per l'archiviazione nei registri dell'ospedale locale. Quando un test del DNA è negativo, è necessario un test di biopsia muscolare per confermare o escludere MH. I pazienti che si presentano per la biopsia muscolare diagnostica possono ricevere la diagnosi il giorno della biopsia prima del loro ritorno a casa. Sono inoltre fornite informazioni scritte. Le copie del referto della biopsia muscolare vengono inviate al medico di famiglia del paziente e all'anestesista di riferimento. Tutti i pazienti a cui è stato diagnosticato un rischio maggiore di sviluppare MH in anestesia devono essere dotati di schede di avvertenza dell'Unità MH che possono essere conservate in un portafoglio o in una borsa.

### **Anestesia per i pazienti con un aumentato rischio di sviluppare ipertermia maligna**

I pazienti ad aumentato rischio di sviluppare MH non devono essere esposti a potenti anestetici inalatori o suxametonio. Il modo più semplice per evitare questi agenti è evitare l'anestesia generale sostituendo una tecnica di anestesia regionale, se appropriato. In situazioni in cui è necessaria l'anestesia generale, sono essenziali strategie per evitare gli agenti scatenanti. Al giorno d'oggi, il suxametonio è invariabilmente utilizzato sia all'induzione di una sequenza rapida che al salvataggio di un paziente che sviluppa un'ostruzione acuta delle vie aeree superiori nel periodo perioperatorio. L'anestesista dovrebbe avere un piano per utilizzare agenti o tecniche alternative per sostituire il suxametonio o evitare le circostanze in cui sarebbe altrimenti utilizzato.

Potenti agenti inalatori possono essere sostituiti nel paziente a rischio di MH che necessita di anestesia generale mediante l'uso di una tecnica di anestesia endovenosa totale: sono state pubblicate le linee guida per la pratica sicura dell'anestesia endovenosa totale. Poiché esiste la possibilità che quantità residue di agenti inalatori in una macchina per anestetico possano innescare una reazione MH, la macchina per anestetico deve essere adeguatamente preparata in modo da evitare questa possibilità. La maggior parte degli studi sull'eliminazione di potenti anestetici inalatori dalle macchine e dalle postazioni di lavoro per l'anestesia hanno utilizzato un obiettivo di 5 ppm come concentrazione massima sicura dell'agente inalatorio. Questo probabilmente prevede un ampio margine di sicurezza. L'eliminazione delle tracce di agente inalatorio può essere effettuata risciacquando la macchina con ossigeno al 100%. Il tempo necessario per raggiungere l'obiettivo di riduzione della concentrazione di anestetico dipende dalla singola macchina per l'anestesia. I tempi richiesti sono stati pubblicati per diverse macchine, ma è nostra opinione che sia responsabilità del produttore fornire queste informazioni quando fornisce una nuova macchina. La recente introduzione di filtri di carbone attivo fornisce un mezzo alternativo per evitare la somministrazione di tracce di agenti inalatori a pazienti ad aumentato rischio di MH.

### **Identificazione di pazienti ad aumentato rischio di sviluppare ipertermia maligna**

La valutazione completa del rischio di MH per i pazienti ad aumentato rischio di sviluppare MH (Box 5), ad eccezione di quelli del gruppo 1, è un processo altamente specializzato ed esula dallo scopo di questa linea guida. Se i pazienti che soddisfano uno qualsiasi dei criteri

*Da: Anaesthesia 2021, 76, 655–664*

## **LE PAGINE UTILI**

*rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla ([cosimo.sibilla@gmail.com](mailto:cosimo.sibilla@gmail.com))*

presenti nel box 5 si presentano per l'anestesia, si consiglia all'anestesista responsabile della loro gestione di contattare l'Unità MH per un consiglio. L'Unità MH dovrà conoscere il maggior numero possibile di dettagli sullo sfondo della storia del paziente.

Idealmente, nei pazienti in cui non è possibile escludere un aumento del rischio di sviluppare MH, si consiglia di rinviare l'intervento chirurgico in attesa di chiarire lo stato di MH se l'aumento del rischio di MH compromettesse la normale gestione del caso da parte dell'anestesista. Siamo a conoscenza di incidenti critici che sono derivati da un cambiamento nella pratica abituale di un anestesista a causa di un rischio non chiarito di MH che successivamente si è rivelato spurio. Raccomandiamo che l'anestesista discuta il rischio di MH con l'unità MH. Se il rischio di MH non può essere escluso sulla base dell'anamnesi disponibile, un intervento chirurgico di emergenza o urgente dovrà procedere con il paziente gestito come un possibile caso suscettibile di MH. Per un intervento chirurgico non urgente, l'anestesista consulente responsabile del caso dovrà sapere dall'Unità MH quando potrebbero essere disponibili i risultati dei test diagnostici definitivi. Dovranno quindi bilanciare il disagio dell'attesa dei risultati con i rischi di cambiamento rispetto alla loro pratica abituale (questi rischi dipenderanno dalla familiarità dell'anestesista con le tecniche alternative, dal paziente da anestetizzare e dall'intervento chirurgico programmato).