



Colombian Journal of Anesthesiology

Revista Colombiana de Anestesiología

www.revcolanest.com.co

OPEN

Wolters Kluwer

Reconstitución del dantroleno: descripción de un modelo de simulación en hipertermia maligna

Dantrolene reconstitution: description of a simulation model in malignant hyperthermia

David Santiago Giraldo-Gutiérrez, Marco Andrés Arrendo-Verbel, David A. Rincón-Valenzuela

Unidad de Anestesiología, Departamento de Cirugía, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Palabras clave: Anestesia, Hipertermia Maligna, Dantroleno, Educación Continua, Entrenamiento Simulado

Keywords: Malignant Hyperthermia, Dantrolene, Education Continuing, Simulation Training

Resumen

La hipertermia maligna es una condición potencialmente mortal desencadenada por la exposición a la succinilcolina o a los anestésicos halogenados. La identificación temprana de la crisis así como la administración oportuna del tratamiento específico tiene implicaciones en el desenlace del paciente, siendo las posibles dificultades en la reconstitución del dantroleno un punto crítico donde se pueden generar retrasos o errores prevenibles si hay familiaridad con el proceso de preparación y administración del medicamento. El desarrollo de un modelo de simulación que permite conocer este proceso ofrece la posibilidad de adquirir una de las destrezas requeridas para afrontar una crisis de hipertermia maligna. El elevado costo de los viales y en ocasiones el difícil acceso a estos debido a la no disponibilidad del medicamento en muchas de las instituciones hace atractiva la opción de simular la reconstitución del dantroleno para familiarizar al equipo quirúrgico con el manejo del medicamento. En este escenario proponemos un modelo de simulación con el cual es posible conocer el proceso de preparación del dantroleno en un ambiente controlado.

Abstract

Malignant hyperthermia is a potentially lethal condition triggered by succinylcholine exposure or exposure to halogenated anesthetic agents. Early identification of the crisis, as well as the timely administration of the specific treatment, impact the patient's outcomes. Any potential difficulties for dantrolene reconstitution are critical and may cause delays or preventable errors, if the operator is not familiar with the preparation and administration of the drug. The development of a simulation model to learn the process offers the possibility to acquire one of the skills required when facing a crisis of malignant hyperthermia. The high cost of the vials and sometimes the difficult access to the medication due to lack of availability in many institutions makes the option of simulating dantrolene reconstitution attractive, in order to familiarize the surgical team with the management of the drug. In this scenario, we submit a simulation model to learn the process of preparation of dantrolene in a controlled environment.

Introducción

La hipertermia maligna (HM) es un evento crítico en anestesiología. Se trata de un síndrome farmacogenético autosómico dominante de penetrancia incompleta y

Cómo citar este artículo: Giraldo-Gutiérrez DS, Arrendo-Verbel MA, Rincón-Valenzuela DA. Reconstitución del dantroleno: descripción de un modelo de simulación en hipertermia maligna. Reporte de caso. Rev Colomb Anestesiología. 2018;46:156-162.

Read the English version of this article at: <http://links.lww.com/RCA/A89>.

Copyright © 2018 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.). Published by Wolters Kluwer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correspondencia: Carrera 30 N° 45-03, Universidad Nacional de Colombia, Edificio 471, oficina 107, Unidades Quirúrgicas, Departamento de Cirugía, Bogotá, Colombia. Correo electrónico: dsgiraldog@unal.edu.co

Rev Colomb Anestesiología (2018) 46:2

<http://dx.doi.org/10.1097/CJ9.0000000000000028>

expresividad variable, desencadenado por la exposición a bloqueantes neuromusculares despolarizantes y a anestésicos volátiles. Puede tener inicio fulminante y curso rápido, mostrando tasas de mortalidad cercanas al 65% si no se emplea un tratamiento específico.¹ La prevalencia de los episodios de HM va desde 1:10.000 hasta 1:220.000 casos por anestesia administrada.² En un estudio realizado en Bogotá se estimó una incidencia de 1:65.000,³ mientras que en España el Instituto de Salud Carlos III estima una incidencia de 1/14.000 casos en actos anestésicos pediátricos y 1/40.000 en adultos.⁴ A pesar de su baja frecuencia, es debido a su alta letalidad que es necesario el desarrollo de competencias en el manejo de la crisis, ya que el reconocimiento oportuno y el manejo apropiado reducen la mortalidad a menos del 10%.¹ Sin embargo con su baja frecuencia, no es posible esperar de la clínica el escenario apropiado para el entrenamiento en su manejo al no contar con los casos suficientes para realizar un entrenamiento tradicional; además con tasas de mortalidad de tal magnitud el margen de error es estrecho y sus consecuencias inadmisibles, por lo que el desarrollo de escenarios de simulación es una opción atractiva que permitiría el desarrollo de las competencias necesarias para desenvolverse de forma óptima ante una posible crisis de hipertermia maligna. De esta forma el anestesiólogo podría responder eficientemente ante un potencial evento real al haberse facilitado el aprendizaje en un ambiente controlado y seguro.

Estos escenarios permiten caer en el error para percibir sus consecuencias y realizar nuevamente el procedimiento con la retroalimentación de lo aprendido, por lo que en la actualidad el uso de simuladores es una metodología aceptada y promovida en la enseñanza de la medicina.⁵ Si bien aún falta rigor en los estudios que han valorado la utilidad de la simulación en la adquisición de competencias, con la evidencia actual ya es posible reconocer la importancia y los potenciales beneficios de los escenarios de simulación como parte de la formación en el área médica.^{6,7}

Chopra y colaboradores⁸ demostraron que los anestesiólogos entrenados bajo un modelo de simulación para hipertermia maligna presentan una respuesta más rápida, se desvían menos de las guías de manejo y presentan mejor desempeño en posteriores simulaciones al compararse con anestesiólogos que no participaron del entrenamiento.

Contar con elementos que permitan simular casos de hipertermia maligna es de especial interés para lograr destrezas en el manejo de un evento crítico al cual en la mayoría de los casos será el Anestesiólogo el principal responsable en el diagnóstico y tratamiento inicial.

Dantroleno, ¿por qué simular su reconstitución?

El dantroleno es el único agente disponible en la clínica como tratamiento específico de la hipertermia maligna, por lo que su administración es fundamental en el manejo

de una crisis, siendo su reconstitución y preparación un procedimiento de alta prioridad al cual se podría enfrentar cualquiera de los presentes durante la atención de una crisis, por lo que es ideal que tanto los anestesiólogos como el personal de enfermería conozcan cómo manejar el medicamento.

Se ha establecido una relación entre el lapso de tiempo desde el primer signo de la crisis y la administración del dantroleno, existiendo más probabilidad de complicaciones relacionadas con la hipertermia maligna con el correr del tiempo, por lo que tanto la monitorización apropiada – con énfasis en capnografía y temperatura – junto con la pronta administración de dantroleno previene las complicaciones y disminuye la mortalidad.^{9,10} En este sentido, se ha establecido que el riesgo de paro cardíaco tiene una relación directa con el tiempo desde el contacto con el desencadenante y el inicio del tratamiento,⁴ por lo que la agilidad y rapidez con que se reacciona ante una crisis es un factor determinante en la supervivencia de un paciente.

La presentación más comercializada del dantroleno consiste en viales de 20mg de dantroleno liofilizado, acompañado de 3g de manitol e hidróxido de sodio, lo cual asegurar un pH de 9,5; este contenido debe reconstituirse en 60 ml de agua destilada. Este es un fármaco altamente lipofílico con una baja solubilidad en agua,¹⁰ lo que dificulta el proceso de reconstitución. Ya en los escenarios de simulación se ha identificado como punto crítico la dificultad para disolver el fármaco en agua destilada, proceso que puede tardar hasta 4 minutos por cada vial.¹¹ Teniendo en cuenta la dosis inicial de 2,5mg Kg-1, un paciente de 70 Kg necesitaría 9 viales tan solo para la dosis inicial, lo cual puede consumir el esfuerzo a tiempo completo de tres o cuatro personas. La falta de claridad con el proceso retrasa el inicio del tratamiento, lo cual impacta negativamente el desenlace del paciente a corto y mediano plazo.^{4,12}

Por lo tanto, es aconsejable conocer y haber realizado la reconstitución para disminuir el tiempo de preparación y administrar con prontitud el medicamento. La solución debe ser agitada vigorosamente hasta que sea clara y no contenga partículas visibles para poder ser administrada.¹⁰ La agilidad en la reconstitución es fundamental; la dosis inicial de dantroleno, de 2,5 mg Kg-1 debe repetirse cada 15 minutos hasta que cedan los síntomas, con una dosis máxima acumulada de 10mg Kg-1,^{1,13} lo cual en el peor escenario implicaría que para un paciente promedio de 70 Kg sea necesaria la administración de 36 viales durante la primera hora del manejo de la crisis.

Adicionalmente, Dantrium®, la marca comercializada en Colombia y España, se distribuye en kits de 12 viales con un costo de \$5'400.000 COP, lo cual determina un valor por vial de \$450.000 COP. En España el costo del tratamiento es de 3.000€. Por lo que perder un vial por una reconstitución errónea (ej. Usar dextrosa o solución salina) además de generar retrasos en el manejo de la crisis,

constituye un detrimento económico importante en el periodo de atención del paciente y utilizar el medicamento real con fines de aprendizaje implicaría perder un medicamento costoso y en ocasiones con disponibilidad limitada.

La relevancia de la reconstitución se refleja en las directrices de nuestra Sociedad. En las listas de chequeo para manejo de crisis de hipertermia maligna desarrolladas por la Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.) desde el 2013 (disponibles en: www.hipertermiamaligna.co), se sugiere asignar una sola persona para diluir el dantroleno (lo cual abarca cualquiera de los presentes durante la atención de la crisis). Una recomendación similar es dada por Kollmann-Camaiora y colaboradores en su protocolo clínico asistencial de manejo de hipertermia maligna.⁴ Lo anterior muestra lo prioritario que resulta ejecutar esta tarea, la cual es lo suficientemente relevante y compleja para delegar la exclusividad de una (o incluso varias) persona(s) para su ejecución.

Así, consideramos la simulación de la reconstitución del dantroleno como una herramienta de especial interés para obtener competencias en el manejo de una crisis de hipertermia maligna. Por lo tanto, describimos la preparación de un modelo de simulación para la reconstitución del dantroleno empleando materiales simples, de bajo costo y ampliamente disponibles. Este modelo puede incluirse en los escenarios de simulación de alta fidelidad en hipertermia maligna para el entrenamiento en uno de los puntos críticos del manejo de una crisis.

¿A quién va dirigido el modelo de simulación?

Aunque el modelo de simulación va dirigido a todo aquel que se encuentre en medio de la atención de una crisis de hipertermia maligna, sin importar su nivel de formación, hacemos énfasis en el papel preponderante del aneste-

siólogo en el proceso de reconstitución. Durante el manejo de la crisis el anestesiólogo se convierte en el líder del equipo, lo cual genera que se empleen sus aptitudes y conocimientos en otras tareas diferentes a la reconstitución del medicamento. A pesar de esto es responsabilidad de este indicar a los demás participantes en la atención de la crisis la correcta preparación del medicamento garantizando de esta forma el inicio del tratamiento.

Fabricación de un vial de dantroleno para simulación

Para preparar un vial de simulación que permita ser reconstituido con agua destilada nos valdremos de un envase en vidrio que pueda ocluirse con un tapón de goma usado por la mayoría de los viales empleados en salas de cirugía (frasco tipo farmacéutico en vidrio). Pueden reciclarse frascos de medicamentos con presentaciones por 100 ml (ej. Paracetamol). Se usará para el contenido del vial una mezcla de gelatina, la cual es difícil de diluir en agua a temperatura ambiente simulando de esta forma la dificultad que puede hallarse en la reconstitución del medicamento real, siendo necesario agitar vigorosamente el vial para lograr la reconstitución. Para lograr fidelidad con la presentación comercial, se añadirá una etiqueta con el inserto presente en los viales de dantroleno. El tapón de goma debe ocluir firmemente al frasco para evitar fugas durante la simulación. Para la reconstitución se utilizarán los demás implementos utilizados normalmente durante la reconstitución del fármaco.

Materiales para preparar un kit de simulación de reconstitución de dantroleno (figura 1):

- Vial de dantroleno para simulación:
 - Recipiente en vidrio (envase tipo farmacéutico) de 60 o 100 ml: se comercializan en industrias como la perfumería, la industria de químicos o en compañías



Figura 1. Materiales para la preparación del modelo. Fuente: Autores.



Figura 2. Etiqueta para vial de simulación. El tamaño para impresión debe ajustarse a las dimensiones del recipiente en vidrio al momento de imprimir. Fuente: Autores.

dedicadas a la fabricación de artículos en vidrio; son de bajo costo y fácil obtención. La presentación del medicamento viene en viales de 70 ml, sin embargo las botellas en vidrio de 100 ml se adquieren con más facilidad.

- **Tapón de goma:** se toman de viales usados de medicamentos. En nuestro medio los viales de cefazolina o de ampicilina-sulbactam son una apropiados para obtener este ítem. Solo basta retirar el agrafe (cobertura metálica que asegura el tapón) para que esta salga con facilidad.
- **Cinta tipo teflón:** utilizada en la fontanería para evitar las fugas de agua así como para ejercer las funciones

del refuerzo metálico que usualmente asegura la tapa en los viales reales, se puede obtener en una ferretería.

- **Pegante multiusos a base de policloropreno (ej: Bóxer®) o pegante a base de cianoacrilato (ej Super Bonder®).** Su objetivo es asegurar aún más la tapa en goma al frasco ya que no contaremos con el agrafe que la asegura normalmente, evitando que al inyectar el agua destilada o al agitar el frasco la tapa se salga de su posición. Hemos obtenido mejores resultados con los pegantes a base de cianoacrilato. Como variante puede usarse pegamento termofusible o pegamento de silicón o adhesivo/sellante a base de silicona.
- **Etiqueta (figura 2):** suministramos modelo de etiqueta el cual se puede imprimir en papel adhesivo para

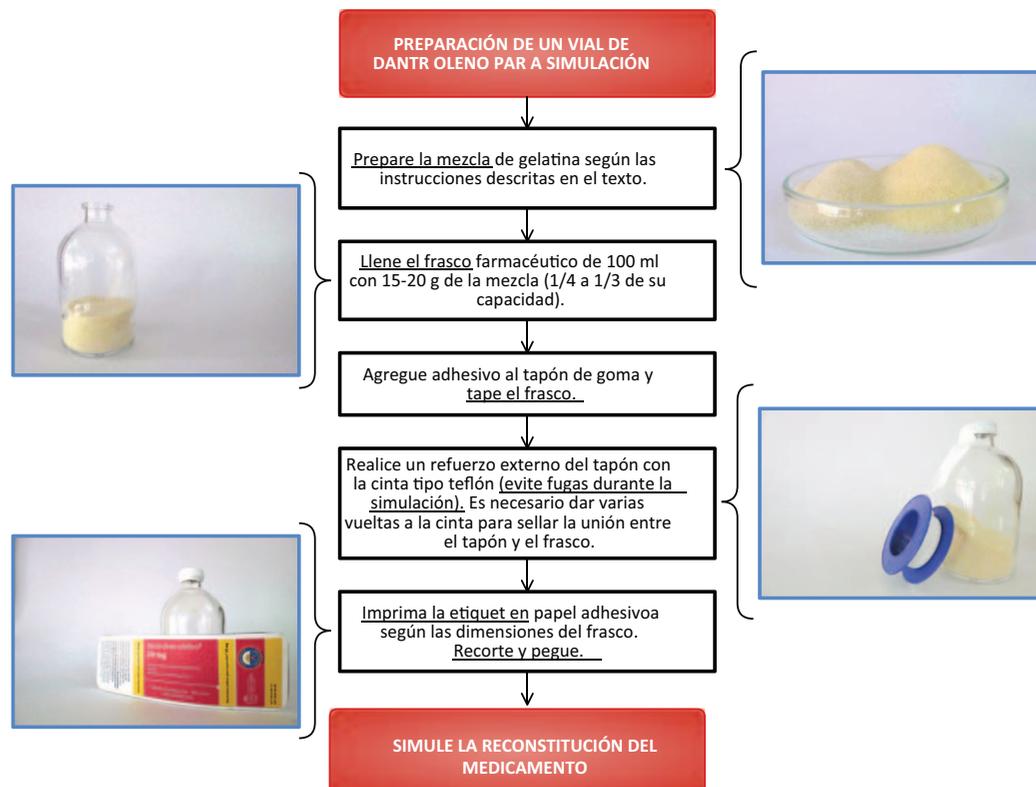


Figura 3. Diagrama de flujo: preparación de vial de dantrolelo para simulación. Fuente: Autores.

poner en los frascos simulando la presentación del medicamento. En los frascos usados en las imágenes adjuntas se usaron las dimensiones de 15 cm de ancho por 5 cm de alto.

- o **Gelatina:**
 - Gelatina sin sabor 15 gramos.
 - Gelatina color amarillo o naranja (ejemplo: sabor a piña) 70 gramos.
- o Emulsificante (opcional): **Monoestearato de glicerilo**, 30 gramos. Se obtiene en cualquier almacén de implementos y suministros químicos.

Material complementario para la simulación:

- Jeringa de 60 ml.
- Aguja 14 G a 16 G: la mezcla presenta una alta viscosidad y tiende a solidificarse después de 10 minutos, agujas de menor calibre suponen una dificultad para recuperar el modelo reconstituido.

- Agua destilada en bolsa o vial.

Preparación de un vial para simulación

Se debe preparar una mezcla de gelatina de color amarillo y gelatina sin sabor con una proporción 1:4 a 1:5. El monoestearato de glicerino es opcional (mejorar la solubilidad de la mezcla). Si se cuenta con una gramera electrónica (disponibles a bajo costo en el mercado) pueden mezclarse las cantidades sugeridas en el apartado anterior.

En la figura 3 se describe paso a paso la preparación del modelo de simulación.

Una vez preparado el vial podemos simular la reconstitución de una ampolla de dantroleno (ver figura 4) usando los demás elementos indicados en el kit de materiales. En la figura 5 se observa el aspecto del vial de simulación listo para ser utilizado.

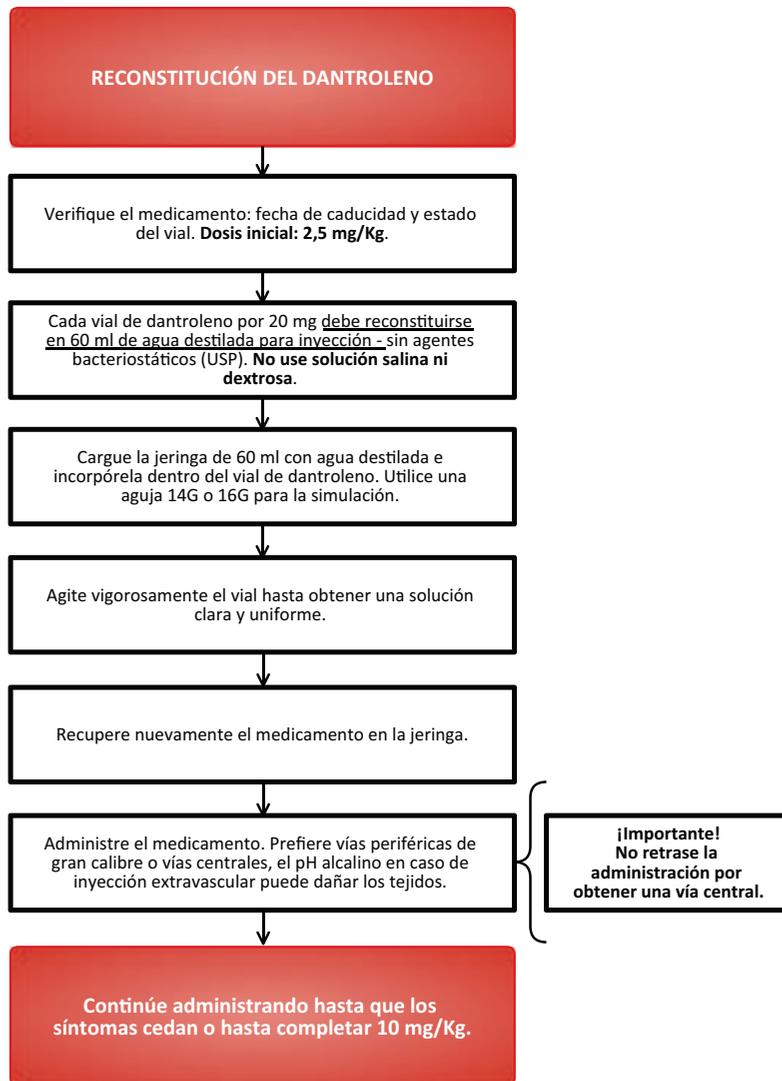


Figura 4. Diagrama de flujo: reconstitución de un vial de dantroleno. Fuente: Autores.



Figura 5. Modelo listo para simular la reconstitución del dantroleno. Fuente: Autores.

Limitaciones del modelo

Aunque nuestro modelo permite familiarizarse con la reconstitución del dantroleno aún es imperfecto y puede ser optimizado con el fin de cumplir los estándares de la simulación de alta fidelidad. A partir de este pueden surgir nuevas mezclas que simulen con mayor precisión el comportamiento del medicamento real.

El principal inconveniente es la alta viscosidad de la mezcla resultante y la dificultad al extraerla del vial. Insistimos en la necesidad de usar agujas de gran calibre para la simulación así como retirar del vial el líquido tan pronto como sea posible. Como punto rescatable asociado a esta limitante podemos mencionar que este hecho puede ser útil para ratificar las dificultades al solubilizar el liofilizado original, insistiendo en la necesidad de agitar

enérgicamente el vial para lograr un líquido claro y uniforme.

El segundo punto negativo es el lanzamiento al mercado una nueva presentación, Ryanodex[®], desarrollado por Eagle Pharmaceutical en 2015, la cual es más concentrada y más soluble en agua que la presentación tradicional. Cada vial de Ryanodex[®] de 250 mg de dantroleno requiere sólo 5 ml de agua para su reconstitución. Su mayor solubilidad aunada a su mayor concentración obvia las dificultades que justifican nuestro modelo. A pesar de esto el costo por vial es alto (\$2.300 USD) y su no disponibilidad en América Latina hacen necesario continuar empleando la presentación en vial con liofilizado para reconstituir.^{14,15} Por el momento todos los distribuidores de Ryanodex[®] se encuentran dentro de los Estados Unidos (ver listado en: <http://www.ryanodex.com/ordering> - consultado el 12/11/2017) e Eagle Pharmaceutical aún se encuentra en poder de la patente, por lo que es incierto el arribo de esta presentación a nuestro país.

Conclusiones

La hipertermia maligna es un evento crítico en anestesia, que si bien no es frecuente es potencialmente mortal. Es de gran valor el uso herramientas de simulación para conseguir destrezas en el manejo de una crisis. La reconstitución del dantroleno tiene un papel relevante al ser prioritaria la administración de este en el tiempo más corto posible, motivo por el cual se asigna personal dedicado exclusivamente para esta tarea durante el manejo de una crisis. Presentamos un modelo de simulación que se puede preparar con materiales de fácil consecución, a partir del cual pueden practicarse las particularidades para la reconstitución de este medicamento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflictos de interés

Ninguno de los autores presenta conflictos de interés.

Referencias

1. Rincón-Valenzuela DA, Sessler DI. Hipertermia maligna. En: Tratado de Anestesia Pediátrica. Bogotá: Editorial S.C.A.R.E.;2015. p. 1034–72.
2. Bandschapp O, Girard T. Malignant hyperthermia. *Swiss Med Wkly* 2012; 142:w13652.
3. Neira VM. Hipertermia maligna en Bogotá. *Rev Colomb Anestesiol* 1993; 21:385–396.
4. Kollmann-Camaiora A, Alsina E, Domínguez A, del Blanco B, Yepes MJ, Guerrero JL, et al. Protocolo clínico asistencial de manejo de la hipertermia maligna. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2017; 64:32–40.
5. Dávila-Cervantes A. Simulación en Educación Médica. *Investig en Educ Médica* 2014; 3:100–105.
6. Issenberg SB, McGaghie WC, Petrusa ER, Lee Gordon D, Scalese RJ. Features and uses of high-fidelity medical simulations that lead to effective learning: a BEME systematic review. *Med Teach* 2005; 27:10–28.
7. McGaghie WC, Issenberg SB, Cohen ER, Barsuk JHWD. Does Simulation-based Medical Education with Deliberate Practice Yield Better Results than Traditional Clinical Education? A Meta-Analytic Comparative Review of the Evidence. *Acad Med* 2011; 86:706–711.
8. Chopra V, Gesink BJ, de Jong J, Bovill JG, Spierdijk J, Brand R. Does training on an anaesthesia simulator lead to improvement in performance? *Br J Anaesth* 1994; 73:293–297.
9. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg* 2010; 110:498–507.
10. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weisshorn R, Wappler F. Dantrolene – A review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004; 59:364–373.
11. Cain CL, Riess ML, Gettrust L, Novalija J. Malignant Hyperthermia Crisis: Optimizing Patient Outcomes Through Simulation and Interdisciplinary Collaboration. *AORN J* 2014; 99:300–311.
12. Mitchell LW, Leighton BL. Warmed diluent speeds dantrolene reconstitution. *Can J Anaesth* 2003; 50:127–130.
13. Kugler Y, Russell WJ. Speeding dantrolene preparation for treating malignant hyperthermia. *Anaesth Intensive Care* 2011; 39:84–88.
14. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 4:90.
15. Khan TH. Malignant hyperthermia, dantrolene and apathy. *Anaesthe Pain Intensive Care* 2016; 20:129–130.