Editorial

Amide local anaesthetics and malignant hyperthermia

R. T. Paasuke MDCM FRCPC,
A. K. W. Brownell, MD FRCPC

For years, anaesthetists and dentists have been warned not to use amide local anaesthetics in malignant hyperthermia susceptible (MHS) patients¹ because of the supposed danger of these agents triggering an MH reaction. Ester local anaesthetics have always been considered safe.

In January 1985 Adragna² questioned the need to deny the benefits of amide local anaesthetics to MHS patients. His extensive search of the literature revealed no cases of MH triggered by an amide anaesthetic alone. Subsequently Berkowitz and Rosenberg³ in Philadelphia reported the use of mepivacaine for diagnostic muscle biopsy in 103 suspected MHS patients, of whom 52 were contracture test positive for MH susceptibility. Blanck in Baltimore uses lidocaine* as does Wingard⁴ in Omaha. In Calgary we have used lidocaine for more than twenty muscle biopsies, of which a third were contracture positive. We also used a lidocaine paracervical block for laser cone biopsy and lidocaine intravenous regional anaesthetic for a carpal tunnel release in two women with positive caffeine contracture tests.

Although the incidence of MH susceptibility in the general population is unknown, a crisis occurs once in 14,000 to 50,000 general anaesthetics.⁵ More recently, Ørding has demonstrated an incidence of one fulminant MH reaction in every 220,000 general anaesthetics, and one milder "abortive" case in every 16,000 anaesthetics in Den-

mark.⁶ She discovered no MH reactions, either fulminant or suspected, associated with almost 300,000 regional anaesthetics. Lidocaine has been used (with epinephrine) in millions of dental anaesthetics without a single reported MH reaction. It seems inconceivable that, if lidocaine is an MH triggering agent as has been suggested,¹ no MH reactions have occurred with lidocaine dental anaesthesia.

In spite of Adragna's assertion, a report in 1976 from Poland⁷ described a 25-year-old woman who suffered cyanosis and rigidity of the upper part of her body, hyperpyrexia (41.5°C) and loss of consciousness 30 minutes after epidural lidocaine 300 mg and bupivacaine 50 mg, with an unspecified amount of epinephrine. She also hyperventilated and had a tachycardia. She responded to cooling, procainamide, sodium bicarbonate and propranolol. Seven hours after initiation of the epidural anaesthetic, her systolic blood pressure fell to 60 mmHg, with a heart rate of 132 beats/min. She was treated with hydrocortisone, calcium chloride and ephedrine. The next day her ECG showed evidence of diffuse myocardial damage. Although the episode is very suggestive of MH, the absence of signs of MH, including rigidity, in the anaesthetised part of the body is in contrast to Gronert's observations in swine subjected to total spinal analgesia.⁸ Klimanek's scanty biochemical data (normal serum potassium during the episode and an elevated aspartate amino transferase) do not support the diagnosis of a fulminant MH crisis. We are not convinced that this case really was malignant hyperthermia.

In contrast, Willatts⁹ reported the uneventful use of bupivacaine in an MHS parturient whose MHS mother had also had an uneventful bupivacaine epidural anaesthetic, and Gilad and Rosenberg¹⁰

*Personal communication. *TJ Blanck*, Johns Hopkins University, Baltimore, MD.

From the Department of Anaesthesia (Dr. Paasuke) and the Department of Clinical Neurosciences (Dr. Brownell), Foothills Hospital at the University of Calgary, Calgary, Alberta, T2N 2T9.

administered a mepivacaine epidural to an MHS woman without triggering MH. A single case report suggestive of MH triggered by amide local anaesthetics, although it may alert us to the possible danger of these agents, should not be the reason to ban their use. Pancuronium¹¹ and nitrous oxide¹² have each been implicated in triggering MH once, but they are still recommended as "safe" agents.

Studies in MHS swine have demonstrated the safety of amide local anaesthetics in these animals. Kerr, Wingard and Gatz¹³ showed that lidocaine epidural block reduced the hyperthermic response to halothane in proportion to the degree of blockade, i.e., in proportion to the dose of lidocaine. Wingard and Bobko⁴ found that intravenous infusion of lidocaine in MHS swine did not trigger MH when blood levels were comparable to or exceeded those reported in humans during epidural analgesia. Harrison and Morrell¹⁴ confirmed these results, and found the same to be true of bupivacaine. Hall *et al.*¹⁵ produced convulsions but no MH in susceptible swine by a large (27 mg·kg⁻¹) intramuscular injection of lidocaine. Britt *et al.*¹⁶ used lidocaine field block to obtain muscle specimens from MHS swine.

Recently the Professional Advisory Council of the Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS) published a formal policy statement: "Based on limited clinical and laboratory evidence, all local anesthetic drugs appear to be safe for MH susceptible individuals."¹⁷

We concur with this policy, and believe it should be widely disseminated among physicians and dentists who may have occasion to treat MHS patients. These people have often been denied analgesia or treatment because of their inherited trait. However, even during regional analgesia, MHS patients should still be monitored closely at the time of surgery because all factors important in triggering an MH crisis have not been clarified.

Les anesthésiques locaux à noyau amide et l'hyperthermie maligne

Pour plusieurs années les anesthésistes et dentistes ont été avertis de ne point utiliser des anesthésiques locaux à noyau amide chez les patients¹ susceptibles de développer l'hyperthermie maligne (MHS) et ce supposément à cause du danger que représente ces médicaments pour déclencher la réaction d'hyperthermie maligne. Les anesthésiques locaux à noyau ester ont toujours été considérés comme sécuritaires.

En janvier 1985 Adragna² s'est questionné sur la nécessité de retirer les bénéfices des anesthésiques locaux à noyau amide pour les patients MHS. Ses recherches extensives de la littérature n'ont révélé aucun cas où l'hyperthermie maligne a été déclenchée uniquement par l'anesthésique local à noyau amide. Par la suite Berkowitz et Rosenberg³ à Philadelphie ont rapporté l'utilisation de la mepivacaine pour des biopsies musculaires diagnostiques chez 103 patients suspect de MHS dont 52 ont présenté un test de contracture positif indiquant une susceptibilité à l'hyperthermie maligne. Blanck à Baltimore utilise la lidocaine* comme Wingard⁴ à Omaha. A Calgary on a utilisé la lidocaine pour plus que 20 biopsies musculaires dont le tiers ont présenté un test de contracture positif. On a aussi utilisé la lidocaine pour un bloc paracervical, pour une biopsie en cône sous laser et de la lidocaine pour un bloc intraveineux lors d'une réparation d'un canal carpien chez deux patientes ayant des tests de contracture à la caféine positifs.

Même si l'incidence de susceptibilité à l'hyperthermie maligne dans la population générale est inconnue, une crise survient chaque 14,000 à 50,000 anesthésies générales.⁵ Plus récemment, Ørding a démontré l'incidence d'une réaction d'hyperthermie maligne fulminante chaque 220,000 anesthésies générales et une réaction faible

*Communication personnelle. T.J. Blanck. Johns Hopkins, Baltimore, MD.

"avortée" chaque 16,000 anesthésies, au Danemark.⁶ Elle n'a pas découvert de réaction d'hyperthermie maligne fulminante ou suspectée associée avec presque 300,000 anesthésies régionales.

La lidocaïne a été utilisée (avec épinephrine) pour des millions d'anesthésies dentaires sans qu'aucune réaction d'hyperthermie maligne soit reportée. Il apparaît donc inconcevable que si la lidocaïne est l'agent déclenchant de l'hyperthermie maligne comme précédemment suggéré¹ qu'aucune réaction ne soit survenue en anesthésie dentaire avec la lidocaïne.

Malgré l'assertion d'Adragna, un rapport de Pologne⁷ en 1976 décrit le cas d'une femme de 25 ans qui a présenté la cyanose, la rigidité à la partie supérieure de son corps, l'hyperthermie (41.5°C) et une perte de connaissance 30 minutes après l'injection épidurale de 300 mg de lidocaïne et 50 mg de bupivacaine avec une quantité non précisée d'épinephrine. Elle a aussi hyperventilé et a présenté une tachycardie. Elle a répondu au refroidissement, la procainamide, le bicarbonate de sodium, et le propranolol. Sept heures après le début de l'analgésie épidurale, sa tension artérielle a chuté à 60 mmHg avec une fréquence cardiaque de 132 battements/min. Elle a été traitée avec l'hydrocortisone, le chlorure de calcium, et l'éphédrine. Le lendemain son ECG a démontré l'évidence de lésions myocardiques diffuses.

Même si cette épisode suggère l'hyperthermie maligne, l'absence de signes d'hyperthermie maligne, incluant la rigidité, dans la partie anesthésiée du corps va à l'encontre des observations de Gronert's chez le porc subissant une analgésie rachidienne totale.⁸ Les données biochimiques insuffisantes de Klimanek (potassium sérique normal lors de l'épisode et élévation de l'aspartate amino transferase) ne supportent pas le diagnostic d'une hyperthermie maligne fulminante. On n'est pas convaincu que ce cas représente réellement une hyperthermie maligne.

Par contre, Willatts⁹ a rapporté le cas de l'utilisation de la bupivacaine sans conséquence chez une patiente susceptible dont la mère elle-même susceptible avait aussi reçu la bupivacaine, lors d'une anesthésie épidurale. Aussi Gilad et Rosenberg¹⁰ ont administré la mepivacaine par voie épidurale chez une jeune patiente susceptible de développer le syndrome d'hyperthermie maligne sans aucune con-

séquence. Le rapport d'un cas unique suggérant le déclenchement de l'hyperthermie maligne par un anesthésique local de type amide, même s'il nous met la puce à l'oreille concernant le danger possible avec ces agents ne doit pas être la raison d'abolir leur utilisation. Le pancuronium¹¹ et le protoxide d'azote¹² ont aussi été impliqués dans le déclenchement de l'hyperthermie maligne mais leur usage est encore considéré comme sécuritaire.

Les études chez le porc sur l'hyperthermie maligne ont démontré l'inocuité des anesthésiques locaux à noyau amide chez ces animaux. Kerr, Wingard et Gatz¹³ ont démontré que la lidocaïne pour un bloc épidural a réduit la réponse hyperthermique à l'halothane en proportion au degré de blocage, i.e., en proportion à la dose de lidocaïne. Wingard et Bobko⁴ ont trouvé que la perfusion intraveineuse de lidocaïne chez le porc susceptible de développer de l'hyperthermie maligne n'a pas déclenché le syndrome quand les niveaux sanguins étaient comparables ou supérieurs à ceux rapportés chez l'humain lors de l'analgésie épidurale. Harrison et Morrell¹⁴ ont confirmé ces résultats et ont trouvé la même chose avec la bupivacaine. Hall *et al.*¹⁵ ont déclenché des convulsions mais pas d'hyperthermie maligne chez des porcs susceptibles en injectant de la large dose (27 mg·kg⁻¹) de lidocaïne par voie intramusculaire. Britt *et al.*¹⁶ ont utilisé la lidocaïne pour un bloc régional afin d'obtenir des biopsies musculaires chez les porcs susceptibles de développer de l'hyperthermie maligne.

Récemment le Conseil professionnel aviseur de l'Association sur l'hyperthermie maligne aux Etats Unis (MHAUS) a publié une politique officielle qui dit: "Basé sur une évidence limitée en clinique et au laboratoire, tous les anesthésiques locaux apparaissent sécuritaires chez les individus susceptibles de développer l'hyperthermie maligne."¹⁷

On s'entend sur cette politique, et elle doit être grandement partagée par les médecins et dentistes qui auront occasionnellement à traiter des patients susceptibles de développer l'hyperthermie maligne. Ces individus se sont souvent vus refuser l'analgésie ou le traitement à cause de leur caractère héréditaire. Cependant, même durant l'analgésie régionale ces patients doivent être surveillés étroitement lors de la chirurgie car tous les facteurs importants pouvant déclencher l'hyperthermie maligne n'ont pas été encore clarifiés.

References

- 1 Britt BA, Kwong FH-F, Endrenyi L. Management of malignant – hyperthermia susceptible patients – a review. In: Malignant Hyperthermia: Current Concepts. Edited by Henschel EO. Appleton-Century-Crofts 1977; 63–77.
- 2 Adragna MG. Medical protocol by habit – the avoidance of amide local anesthetics in malignant hyperthermia susceptible patients. *Anesthesiology* 1985; 62: 99–100.
- 3 Berkowitz A, Rosenberg H. Femoral block with mepivacaine for muscle biopsy in malignant hyperthermia patients. *Anesthesiology* 1985; 62: 651–2.
- 4 Wingard DW, Bobko S. Failure of lidocaine to trigger porcine malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 1979; 58: 99–103.
- 5 Britt BA. Recent advances in malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 1972; 51: 841–9.
- 6 Ørding H. Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg* 1985; 64: 700–4.
- 7 Klimanek J, Majewski W, Walencik K. A case of malignant hyperthermia during epidural analgesia. *Anaesth Resusc Intensive Ther* 1976; 4: 143–5.
- 8 Gronert GA, Milde JH, Theye RA. Role of sympathetic activity in porcine malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1977; 47: 411–5.
- 9 Willatts SM. Malignant hyperthermia susceptibility: management during pregnancy and labour. *Anaesthesia* 1979; 34: 41–6.
- 10 Gilad I, Rosenberg H. Failure of epidural mepivacaine to trigger malignant hyperthermia. *Anesthesiology Review* (In Press).
- 11 Waterman PM, Albin MS, Smith RB. Malignant hyperthermia: a case report. *Anesth Analg* 1980; 59: 220–1.
- 12 Ellis FR, Clarke IMC, Appleyard TN *et al.* Malignant hyperpyrexia induced by nitrous oxide. *Br Med J* 1974; 4: 270.
- 13 Kerr DD, Wingard DW, Gatz EE. Prevention of porcine malignant hyperthermia by epidural block. *Anesthesiology* 1975; 42: 307–11.
- 14 Harrison GG, Morrell DF. Response of swine to i.v. infusion of lignocaine and bupivacaine. *Br J Anaesth* 1980; 52: 385–7.
- 15 Hall LW, Trim CM, Woolf N. Further studies of porcine malignant hyperthermia. *Br Med J* 1972; 2: 145–8.
- 16 Britt BA, Endrenyi L, Cadman DL *et al.* Porcine malignant hyperthermia: the effects of halothane on mitochondrial respiration and calcium accumulation. *Anesthesiology* 1975; 42: 292–300.
- 17 MHAUS Professional Advisory Council adopts new policy statement on local anesthetics. MHAUS Communicator, Volume III, No. 4, Spring 1985. (Address: Box 3231, Darien, CT 06820, USA.)