



11202 ¹⁸ Ri-

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

TEMA: HIPERTERMIA MALIGNA EN ANESTESIA.
PRESENTACION DE 1 CASO Y REVISION
DE LA LITERATURA MUNDIAL, ACTUA-
LIZADA.

REALIZADA POR:

DR. INOCENCIO DIAZ RODRIGUEZ

RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE LA
ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA

1978 - 1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Jose de S. Villalpando Casas

DR. JOSE DE S. VILLALPANDO CASAS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA DE RECC. GRAL. SERV. DE SALUD
INVESTIGACION DE LOS SERVICIOS DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

Antonio Carmona Flores

DR. ANTONIO CARMONA FLORES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE ANESTESIOLOGIA DE LOS
SERVICIOS DE SALUD DEL --
DISTRITO FEDERAL.

INDICE

TEMA	PAG.
RESUMEN DE EXPEDIENTE CLÍNICO	1
GENERALIDADES	8
HISTORIA	10
ETIMOLOGÍA	11
FACTORES DESENCADENANTES	14
CUADRO CLÍNICO	16
ALTERACIONES METABÓLICAS DEL DE EFECTO BIOQUÍMICO	17
DIAGNÓSTICO	19
TRATAMIENTO	23
COMPLICACIONES POSTERIORES	27
PRONOSTICO	28
ANESTESIA DE ELECCIÓN	29
CONSIDERACIONES Y CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS.	32

RESUMEN DE EXPEDIENTE CLÍNICO.

NOMBRE: S.F.C.

EDAD: 28 años.

SEXO: Masculino.

FECHA DE INGRESO: 23-III-77.

FECHA DE INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA: 24-III-77.

OPERACIÓN PLANEADA: Rotación de colgajo frontoparietal derecho.

DIAGNOSTICO: Escalpe frontoparietal derecho.

Paciente masculino de 28 años de edad, el cual a su ingreso (2.X-76), se encontró con antecedentes heredofamiliares, personales no patológicos, personales patológicos, traumáticos, quirúrgicos, etc., sin importancia para su padecimiento

PADECIMIENTO ACTUAL.- Ingresa al Servicio de Admisión con el antecedente proporcionado por los familiares de haber sido asaltado, motivo por el cual se le produjeron contusiones en diversas partes del cuerpo, así como herida contusa en región frontoparietal derecha, de aproximadamente 20 cms. de largo y escalpe de aproximadamente 15 cms. de diámetro.

A la exploración física se encontró inconsciente, con equimosis, escoriaciones dermoepidérmicas y contusiones en diversas partes del cuerpo y abundante sangrado por el cuello cabelludo, con dificultad para la respiración, actitud forzada, con espasticidad muscular, pálido y con pobre respuesta a los estímulos dolorosos.

CRÁNEO.- con herida contusa de aproximadamente 20 cms. de longitud en región frontoparietal derecha y con escalpe de aproximadamente 15 cms. de diámetro, pupilas midriáticas, con escasa respuesta a los estímulos luminoso, conjuntivas pálidas Narinas con discreto aleteo nasal, abundantes secreciones y escaso sangrado. Oídos aparentemente normales. Boca con abundante secreción palidez de mucosas, trismus y escaso sangrado. Cuello sin alteraciones permanentes.

TÓRAX, con retracción xifoidea y tiros intercostales, múltiples escoriaciones dermoepidérmicas, frecuencia respiratoria de 38 por minuto, superficiales, con estertores múltiples gruesos, audibles a distancia en ambos hemitórax., hipoventilación, frecuencia cardiaca de 138 por minuto, disminuidos en intensidad, sin otras alteraciones aparentes.

ABDOMEN, con lesiones dermoepidérmicas, resistencia muscular, dificultad para la palpación profunda, ruidos intestinales disminuidos en su intensidad y frecuencia.

GENITOURINARIO, sin alteraciones aparentes, con sonda de Foley por donde drena muy escasa orina de aspecto muy concentrado. Miembros inferiores con escoriaciones dermoepodérmicas, espasticidad, Babinsky dudoso, llenado capilar lento, sin otras alteraciones aparentes.

Sus signos vitales fueron: TA. 40/0, pulso 138, respiraciones 38 x min. Tem.36°C. Con estos datos se hacen los siguientes diagnósticos:

1. SHOCK HIPOVELEMICO Y TRAUMATICO
2. TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO CON PROBABLE CONTUSION CEREBRAL.
3. HERIDA CONTUSA EN REGIÓN FRONTOPIRIETAL DERECHA DE 20 CMS. CON ESCALPE DE 15 CMS. DE DIÁMETRO.
4. FRACTURA FRONTOPIRIETAL DERECHA DE APROXIMADAMENTE 8 CMS.

TRATAMIENTO INICIAL.- En el servicio de Admisión le instalaron soluciones parenterales, sangre total y debido a la presencia de abundantes secreciones en orofaringe y el trismus ocasionaba importante insuficiencia respiratoria, por lo que hubo necesidad de realizar traqueostomía con inserción de cánula endotraqueal, aspirándose las secreciones y mejorando en forma notoria de ventilación.

Con los diagnósticos antes mencionados y con mejor ventilación se envía al servicio de Terapia Médica Intensiva para su mejor vigilancia, en donde se encontró con mejor ventilación, pálido, aun inconsciente, con llenado capilar lento, piel fría, y sin cambios en su sintomatología neurológicas, por lo que continúa con los mismos diagnósticos de ingreso.

Durante su estancia en este servicio se administraron soluciones parentales, manitol, hidrocortisona, antibióticos, sangre total, oxígeno por catéter al 100% y cuidados rutinarios de enfermería y médicos. Sus exámenes de laboratorio revelaron disminución de Ht y la Hb, así como discreto aumento en la creatinina, glucosa y potasio sérico.

Hasta el 7o. día de sus estancias en este servicio recuperó la conciencia y mejoro su sintomatología neurológica, por lo que es enviado al servicio de Cirugía Reconstructiva, donde se le llevó a cabo debridación de la herida que se presentaba en cráneo, con infiltración de lidocaina simple, por presentar necrosis e infección habiéndose dado de alta a los 14 días de su ingreso para continuar su control en forma externa para curaciones, con los diagnóstico siguientes:

1. TRAUMATISMO CRANEOENCEFALICO.
2. SHOCK TRAUMÁTICO E HIPOVOLEMICO.
3. ESCALPE FRONTOPARIETAL DERECHO CON PERDIDA DE CUERO CABELLUDO DE 8X 4 CMS.

REINGRESO (23-III-77).

Reingresa el paciente para realizar rotación del colgajo en región frontoparietal derecha, por persistir aún pérdida de cuero cabelludo de aproximadamente 8 cms. de largo por 4 cms. de ancho, la cual ocasiona descubrimiento de huesos del cráneo. A la exploración no se encontraron datos de interés siendo valorados por el servicio de Anestesiología quien no contraindica la administración anestésica para la intervención quirúrgica encontrándose con exámenes preoperatorios siguientes: Tiempo de sangrado 45 segundos, tiempo de coagulación 6 minutos, Hb 17, Ht. 50, leucocitos 6,900, glucosa 80, urea 17.9, creatinina 1.5, grupo sanguíneo O, RH positivo. Examen de orina con color I, aspecto claro, reacción B, densidad 1020, leucocitos escasos.

El 24-III 77 a las 8.30 hs. se administró por vía IM como medicación preanestésica 1 mg. de sulfato de atropina y 10 mgs. de diazepam, llevándose posteriormente al quirófano e iniciándose el manejo anestésico a las 9 hs. de la siguiente forma.

Se llevó a cabo la monitorización de sus signos vitales que fueron los siguientes: TA 120/80, pulso 82 por min., respiraciones 18 por min, Tem. 37.

INDUCCIÓN.- se llevo a cabo con 500mgs. de tiobarbiturato y 60 mgs. de succinilcolina, notándose de inmediato rigidez muscular, no facilitándose la ventilación por lo que nuevamente se administro otra dosis de succinilcolina (40mgs), lo agravó aún más el problema de contractura muscular, dificultando en forma extrema la intubación orotraqueal por lo que tuvo que intentarse la intubación nasotraqueal con sonda de Rusch no. 32, la que afortunadamente se pudo llevar a cabo, ya que el paciente para entonces se encontraba con cianosis muy acentuada, notándose con zonas pálidas y otras rojizas en el cuello y cara anterior del tórax, llevánsese a cabo la ventilación con mucha dificultad, administrándose oxígeno al 100% y halotano al 4%, notándose la presencia de taquicardia de 140 por minuto atribuyéndose a superficialidad de la anestesia. Se continuó la anestesia y 10 minutos más tarde se inicia la intervención quirúrgica, persistiendo dificultad para la ventilación pulmonar adecuada, así como la persistencia de taquicardia notándose la dismunición de la TA a 40/0, por lo que se cerró el vaporizador del halotano. A los 15 minutos de iniciada la anestesia se nota la presencia de hipertermia y sudoración profusa del paciente, la cual fue aumentando en forma progresiva hasta llevar a más de 40 grados C, a tal grado de mejorar los campos quirúrgicos de sudor, encontrándose el quirófano con ambiente húmedo y caliente, persistiendo la taquicardia, así como rápida viración

de la coloración de la cal sodada por lo que nuevamente se cambiaron los filtros notándose la presencia de calentamiento de los tubos corrugados y los tubos expeiratorios e inspiratorios en donde se encuentran localizadas las válvulas del circuito circular anestésico.

Con esta sintomatología se piensa de inmediato en que se trataba de una crisis de hipertermia maligna, por lo que de inmediato se trata de enfriar al paciente, administrándose en la superficie corporal abundantes compresa que contenían agua helada y se aplicó IV cloropromacina a dosis de 2 mgs/kg., ventilación con oxígeno al 100% y se le indica al cirujano la suspensión de la intervención quirúrgica instalándose al mismo tiempo procaína a 0.5 mgs/kg., por minuto, por espacio de 60 minutos, en dosis total de 1.8 grs. y 100 Meq. de bicarbonato de sodio.

A los 90 minutos de haber iniciado la intervención quirúrgica, aún el paciente continuaba con taquicardia de 120 por minuto, habiendo disminuido la hipertermia a 39 grados C, manteniéndose aún con ventilación asistida con oxígeno al 100% respirando profundamente, confrecuencia de 34 por min, notándose mejoría en el pulso, la tensión arterial era de 60/20.

Se continúa bajando la temperatura por medios físicos y se administra 1 gr. de solumedrol (dimetilprednisolona), extubándose a los 120 minutos de haber iniciado la anestesia, encontrándose aún inconsciente, con TA 80/40, pulso 110 por minuto, Tem. 38.5, ventilación espontánea y profunda, frecuencia de 32 por min.

En estas condiciones pasa a la sala de Terapia Médica Intensiva, con indicaciones para disminuir la fiebre y cuidar en forma adecuada su ventilación . Se le administraron en el quirófano 2200 c.c. de so. Hartman y 500 c.c. de sol. glucosada al 10%, se instaló sonda de Foley por donde dreño muy escasa orina de aspecto concentrado (40 ml.).

Durante su estancia en el servicio antes mencionado persistió la inconsciencia por 24 hs. y la hipertermia por 12 hs., dándose de alta para ser enviado al servicio de Cirugía Reconstructiva nuevamente en donde es dado de alta a los 4 días de su reingreso aparentemente en buen estado general.

Durante los días de estancia posterior a la crisis de hipertermia maligna estuvo bajo vigilancia del Servicio de Anestesiología y al recuperarse se le recomendaron los problemas que podía presentar cuando se le administrara cualquier tipo de anestesia, lo cual también fue comunicado a sus familiares y al servicio de Trabajo social.

DIAGNÓSTICOS DE EGRESO:

1. HIPERTERMIA MALIGNA TRANSANESTESICA.
2. ESCALPE FRONTOPARIETAL DERECHO.

GENERALIDADES.

La hipertermia maligna, es en la actualidad considerada como una enfermedad genética del tipo autosómica dominante, lo cual ha sido demostrado en pacientes susceptibles a dicha miopatía, habiéndose presentado también en animales en donde se ha estudiado, siendo más afectado el puerco, y ultimamente existen reportes que también el león marino y el perro pueden presentar crisis de este padecimiento cuando se les administra anestesia general. Se ha considerado que sólo basta la administración de una droga gatillo o disparadora de este síndrome para que se desarrolle una crisis, por lo que también se considera que se trata de una enfermedad farmacogénica verdadera, siendo generalmente los medicamentos mas usados en anestesia los que desencadenan una crisis como son: Anestésicos inhalatorios, relajantes musculares y anestésicos locales. (5,10).

La crisis de hipertermia maligna generalmente ocurren en el quirófano durante la anestesia, al inicio o al final de ésta, lo que ocasiona un verdadero desastre tanto para el paciente como para el anestesiólogo, ya que es necesaria la suspensión inmediata de la anestesia y por consiguiente la cirugía, siendo a pesar de esto el peligro de muerte inminente.

Otros de los factores que inducen con frecuencia a la presencia de una crisis de hipertermia maligna son: infecciones virales, infecciones bacterianas leves, excitación emocional ecxterna, lesiones durante el ejercicio muscular y ultimamente se ha hecho mención sobre el ejercicio muscular durante un día caluroso. (16).

En E.U. se han llevado a cabo estadísticas de este padecimiento llegando a reportar R.D. Wilson en 1974, 410 muertes, lo que ocasiona un problema de salud pública, de los cuales 180 fueron adultos y 230 niños.

A. Britt señala que los hombres son los más afectados en relación con las mujeres, siendo mas afectados durante la pubertad y los 30 años de edad. La incidencia que marca es de 1: 50,000 y 1:100,000 anestias, al mismo tiempo observó que es rara la presencia de síndrome después de los 50 años de edad.

HISTORIA

La hipertermia maligna se desconoce desde cuando existe en la humanidad y en los animales, ya que es describen datos semejantes de una enfermedad parecida que aparecía bajo diversas condiciones desde el años de 1900. DEMBOROUGH desde 1960 fue el primero en observar una asociación genética en las muertes por anestesia general, publicándose posteriormente artículos en los que se habla de muerte por anestesia con presencia de convulsiones y posteriormente sobrevino la muerte, sin hacer ninguna mención de la aparición de hipertermia, excepto en dos de los casos publicados.

WILSON, fue el primero en asociar los síntomas y los signos del síndrome de hipertermia maligna, haciendo hincapié que se trataba de una enfermedad que era disparada por una droga, siendo el común denominado en cada caso observado.

En 1965 este autor comunicó a la ASA que en un grupo de 15 pacientes aparentemente similares y familiares presentaban crisis de hipertermia maligna cuando se les administraba anestesia general, con lo cual se formuló una hipótesis posterior, la cual decía que se trataba de un desacoplamiento de la fosforilación oxidativa, llevándose posteriormente experimentos en animales considerándose hasta 1974 como una enfermedad bioquímica. En la actualidad se considera una enfermedad farmacogenética verdadera, la cual se presenta cuando existe un paciente susceptible y se la administra una droga gatillo o disparadora de este síndrome.

ETIOLOGÍA

Se sabe que existe un defecto bioquímico el cual aún no ha sido aclarado totalmente, por lo que ocasiona dudas sobre el mecanismo exacto de la aparición de síntomas y signos de una crisis de hipertermia maligna. (36,37)

WILSON, quien fue el primero en describir a este síndrome, agrupó en forma conjunta con otros investigadores sus experiencias e hipótesis formuladas considerando teóricamente 7 mecanismos para la producción de este síndrome que son los siguientes.

1.- Falta de acoplamiento de la fosforilación oxidativa, propuesta por este autor y apoyada por estudios realizados en la Universidad de Wisconsin y de la Clínica Mayo por GATZ, concluyendo que el halotano puede inhibir la respiración mitocondrial a nivel de la deshidrogenasa, si la activación de ácidos grasos es activada en forma secundaria o terciaria.

2.- KALOW propuso la presencia de errores innatos del metabolismo del calcio, en estudios realizados en humanos, concluyendo finalmente que existe un desacoplamiento del calcio a nivel de la mitocondria. Otros autores suponen que si existe este desacoplamiento de calcio, pero son secundarias en este mecanismo.

3.- HARRIS, propuso que existe una inhibición del transporte de electrones en la mitocondria con una subsecuente activación de la glicólisis, lo cual observó al administrar halotano a los bovinos y posteriormente analizar las mitocondrias

del músculo cardiacondrias del músculo cardiaco. KREBS apoua esta teoría por estos ahallazgos en animales de experimentación normales.

4.- CODY ha sugerido que la causa patológica es el efecto de la succinilcolina al llevar a cabo una revisión en estudios de casos humanos, considerándola como un agente gatillo o disparador de este síndrome, con esto quiso significar que el mismo efecto puede ser desencadenado por diferentes mecanismos de acción.

5.- ANORMALIDADES DE LA GLICOLISIS, sugerida por NELSON como resultado de estudios en reticulo sarcoplasma de puercos, teoría que no ha tenido aceptación por diversos autores, debido a que se trata de estudios inconclusos en todos sus aspectos.

6.- WILLIAMS de la Universidad de Wisconsin ha preconizado defectos congénitos de la membrana celular, lo cual ha sido apoyado por BRUKER, induciendo anomalías congénitas en la membrana celular, de modo que tuviera defectos similares a los congénitos siendo una explicación lógica hasta el momento.

En 1973 WILLIAMS, sugiere que a nivel muscular es la iniciación de la producción de calor durante la crisis de hipertermia maligna por halotano y que un acelerador cíclico del sustrato acompaña a este fenómeno. La fructosa 1-6 1,6 difosfatasa, apoyando por esta enzima compleja que es regulada por el calcio, AMP y otros metabolitos. En esta hipótesis se dice que parece ser que la anomalía aumenta la permeabilidad de la membrana del reticulo-sarcoplasma del músculo esquelético, aumentando la permeabilidad de los iones de calcio que

salen. Esto requiere de una energía reaccumulada de estos iones de calcio que mantienen un efecto en cascada en el metabolismo intermedio teniendo como consecuencia las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

La succinicolina también la considera este autor como inductora de una crisis de hipertermia maligna, siendo diferente su mecanismo de acción al del halotano y otras drogas, esta dispara en episodios la crisis, despolarizando el sarcolema y el sistema tubular acusando factores que aumenta la permeabilidad de la membrana del retículo sarcoplasma, para la presencia de anomalías como son: composición anormal de los lípidos de la membrana celular, divalencia de cationes de la membrana, activación de la lipasa y fosfolipasa que alteran los ácidos grasos y fosfolípidos que componen la membrana, falta del sistema biosintético de reesterificación de los componentes lípidos, disminución del pH en el que existe un factor primario que puede ser metabólico y de varios orígenes que se presenta en pacientes portadores de un gen autosómico de la enfermedad y disparado por los agentes anestésicos o agentes complementarios para la anestesia.

FACTORES DESENCADENANTES

BRITT, ha clasificado a los agentes y condiciones que pueden desencadenar una crisis de hipertermia maligna en el quirófano de la siguiente manera:

DROGAS ANESTESICAS.-

Metoxiflurano, halotano, enflorano, isoflorano,
Tricloroetileno, fluoroxeno éter dietílico, ciclopropano. Ellis incluye al óxido nitroso (18).

RELAJANTES MUSCULARES.-

Succinilcolina, gallamina, d-tubocurarina.

ANESTESICOS LOCALES.-

Licoflona, mepivacaína y bupivacaína.

CONDICIONES QUE DESENCADENEN UNA CRISIS FUERA DEL QUIROFANO.

Excitación emocional extrema, hipertermia por infección viral, infecciones leves como coriza, ejercicio muscular o lesión de éste. **WILLSON**, ha aumentado a esta clasificación endocrinopatías primarias, como tirotoxicosis, feocromocitoma y lesiones del sistema nervioso central. (3, 5, 7, 18, 30).

CUADRO CLINICO.

En presencia de una crisis de hipertermia maligna, la más frecuente y temprana en aparecer es la taquicardia, u otra arritmia ventricular como las extrasistoles ventriculares, taquicardia nodal, taquicardia ventricular, o arritmias bigeminales. Generalmente la taquicardia está presente antes que se presente la rigidez muscular o la hipertermia, por lo que cuando se está administrando anestesia a un paciente y se presenta taquicardia, debe empezarse por descartar las posibilidades desencadenantes de ésta, y una vez agotadas, se debe pensar en la posibilidad de una iniciación de hipertermia maligna. otros íntomas comunes primarios incostantes como la inestabilidad de la tensión arterial son frecuentes en aparecer. Si el paciente se encuentra con respiración espontánea presenta taquipnea, resperaciones profundas, observandose agotamiento rápido de la cual sodada, la piel presenta coloración cianótica con apariencia rojiza en la superficie del cuello, en la cara anterior del tórax, observándose en otras áreas de la piel cianosis y coloración rojiza por zonas.

Se observa rigidez en pacientes susceptibles después de la administración de succinilcolina, siendo las fasciculaciones musculares exageradas y en ocasiones suelen estar ausentes; instalándose posteriormente rigidez parecida a la postmortem en vez de parálisis muscular, lo que imposibilita abrir la cavidad bucal y por consiguiente la intubación orotraquial o llevándose en ocasiones a cabo con mucha dificultad. Esta rigidez muscular posteriormente se extiende a todo el organismo donde exista músculo esquelético. Cuando no se administra succinilcolina la contractura muscular se establece en forma progresiva y lenta sobre todo en los músculos de las extremidades y el tórax , limitando la ventilación pulmonar. BRITT en us estadísticas muestra que el 20 % de los

pacientes que se presentan hipertermia maligna nunca presentan rigidez, observándose al mismo tiempo que estos pueden presentar diferentes defectos muscular esqueléticos, aparentemente de etiología similar, presentandose la rigidez por el defecto inherente disparado por el agente anésteico o el relajante muscular en ausencia de lesiones musculares. (3, 4).

La fiebre es un resultado de los desarreglos bioquímicos que ocurren en el músculo esquelético durante la reacción de la hipertermia maligna , siendo en ocasiones insidiosa, pero en otros casos súbita comprometiendo la vida del paciente (hasta 50 grados C:). Es una regla en el padecimiento que mientras más alta son la temperatura, mayor es el índice de mortalidad, sin embargo, se ha observado que existen defunciones en pacientes que presentan menos de 44 grados C. (36).

Durante la anestesia debe monitorizarse en forma constante y rutinaria la temperatura y cuando se presenta ésta debe investigarse la causa que pueda aumentarla en el quirófano, como infecciones diversas, deshidratación, reacciones a piréticos, reacciones antigénicas, etc. y cuando se han descartado debe pensarse en el inicio de una hipertermia maligna.

ALTERACIONES METABOLICAS DEBIDO AL DEFECTO BIOQUIMICO.

Aún se preguntan los autores si sólo los defectos bioquímicos que se conocen son capaces de producir tan importantes desarreglos metabólicos en el organismo. En primer lugar los estudios que se han llevado a cabo en el laboratorio por diversos autores han revelado una anomalía en el músculo esquelético, como la acumulación de calcio en los organelos del retículo sarcoplásmico, los cuales en presencia de halotano o cualquier agente disparador de este síndrome son incapaces de acumularlo. Aún no se ponen de acuerdo los autores de que si se trata de un defecto primario o secundario, originado en otra parte de la célula; por ejemplo un pH bajo produce la eficacia del ATP para la activación de la adenilciclasa. El halotano podía reducir el movimiento de calcio dentro del retículo sarcoplásmico, observándose un inicio espectacular de una crisis de hipertermia maligna en pacientes susceptibles, con aumento importante del calcio mioplásmico. Se ha observado también aumento en la concentración de calcio libre en el mioplasma del catabolismo del glucógeno hacia ácido láctico, bióxido de carbono y calor.

Dos reacciones posteriores al aumento progresivo del calcio mioplásmico suceden para llevarse a cabo la contractura muscular. En la primera el calcio activa la miosinATPasa, la que hidroliza el ATP, ADP y fosfatos produciendo liberación de energía y calor y utilizándose ésta energía para contracción de la miosina y la actina. Aquí el calcio tiene varias vías aún desconocidas induciendo un cambio conformacional en troponina, convirtiéndose ésta en una cadena larga de las hélices largas de la actina, dentro de una serie de segmentos cortos entre los cuales hay brechas, cubriéndose éstas y cruzando la cabeza de la miosina alcanzando la unión con los receptores de la actina. Los puentes cruzados de la

miosina se cubren desde un receptor a el siguiente en un cambio parecido a la facción de la forma de una nueva molécula erecta y dura de actinmiosina, teniendo por los lados en forma paralela a una y otra molécula. (7, 15, 19, 26, 34, 37, 48 y 49).

Si el calcio miooplásmico continúa elevado, la miosina y la actina están prevenidas en fibras para evitar deslizamientos a su relajación normal usual de la siguiente forma de acuerdo a su moléculas (final-dentro-final).

Cuando los niveles de calcio aumentan a cifras tóxicas y los pacientes no reciben tratamiento por tiempo prolongado, éste es acumulado en forma activa por la mitocondria y por causa desconocidas se desacoplan a la fosforilación oxidativa transportándose como electrones; cesando por consiguiente la formación de ATP así como el movimiento de electrones a lo largo de la cadena de aceleración aumentando el consumo de oxígeno y la producción de calor. A causa de la disminución del ATP y el alto consumo de éste, la membrana celular necesita de varios sistemas de transporte, atravesandolo iones en forma pasiva la membrana en dirección del gradiente de concentración; el potasio, el fósforo y el magnesio, así como las enzimas, mioglobina; favoreciendo la elevación miooplásmica de calcio y los desórdenes bioquímicos de la célula muscular (33, 34).

DIAGNOSTICO

En este caso se tratará del diagnóstico en el momento de una crisis de hipertermia maligna y el diagnóstico preanestésico que es de mucha importancia para evitar el peligro que reviste el entretarse a este padecimiento.

Inicialmente es notoria la presencia de anomalías en la frecuencia y el ritmo cardíaco como fue anotado en el cuadro clínico, la aparición brusca o paulatina de rigidez muscular, la presencia de aumento de la temperatura en forma paulatina y progresiva o súbita; la aparición de coloración cianítica de la piel, con manchas rojizas en el tórax en su cara anterior o cuello, así como coloración oscura de la sangre del campo operatorio, si el paciente se encuentra con respiración espontánea la respiración es profunda cuando no existe rigidez muscular, de lo contrario existe apnea o respiración superficial.

EXAMENES DE LABORATORIO

En forma temprana las pruebas de laboratorio reportan datos de ácidos metabólica y respiratoria, hipoxemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipermagnesemia, aumento de PaCO₂ y disminución del pH, aumento sanguíneo de ácido láctico, aumento de glucosa con cuerpos cetónicos. Más tarde el laboratorio sufre cambios repetidos a menudo hipocalcemia, hipopotasemia y aumento masivo de las enzimas séricas como son: CPK, DHL, TGO, encontrándose sus máximos valores en el período de 24 a 48 hs. siguientes a la administración de la anestesia con la crisis hipertermica. (3, 7, 35, 42).

DIAGNOSTICO PREANESTESICO

Se realizan estudio tendientes a descubrir pacientes portadores del gen autosómico de hipertermia maligna antes de que sean sometidos a la administración de anestesia, así como la investigación de anomalías musculares, elaborándose una historia clínica anestésica con interrogatorio y exploración exhaustiva, complementándose con la elaboración de exámenes de laboratorio. Dentro de las anomalías musculares se encuentran presentes en el 67% del total de los pacientes y en cerca del 36% de estos se encuentran degeneraciones primarias relativas. Dentro de las anomalías musculares encontradas con más frecuencia, son: Aumento excesivo del tamaño muscular, aumento de la fuerza muscular, irregularidad en el tamaño, irregularidades en las articulaciones, escoliosis ligera, hernias, rigidez, etc., Debido a estas alteraciones, los músculos no son controlados por el paciente lo que le ocasionan mayor esfuerzo para realizar ejercicios físicos; en algunos casos se presenta con frecuencia calambres musculares. (3, 17,34, 35).

Las concentraciones séricas de CPK en pacientes que padecen, padecieron una crisis de hipertermia maligna o son portadores de ésta, se encuentran elevadas (normal 0-110), éste hallazgo fué encontrado por DEMBOROUGH el cual lo reportó y posteriormente fué corroborado por ISAACS en 1970. BRITT sin embargo, y otros autores no le dan mucha importancia a la elevación de esta enzima, ya que pueden encontrarse valores falsos cuando la muestra se expone al sol, por no mantenerse en refrigeración o en nitrógeno líquido. Además se encuentran elevaciones de la enzima cuando los pacientes realizaron ejercicio antes de tomarse la muestra, cuando son sometidos a una presión excesiva de un torniquete, succión forzada de sangre a través de una

jeringa con aguja, infarto agudo del miocardio, distrofias musculares, esquizofrenia paranoide, varios desórdenes musculares hipotiroidismo, alcoholismo agudo o crónico, inyección intramuscular reciente, etc. (15, 24, 32, 33, 35, 45 y 46).

La medición de la CPK no debe utilizarse como la única prueba para el criterio y el diagnóstico de la hipertermia maligna, sin embargo, es una importante correlación positiva en miembros de un familiar con hipertermia maligna, cuando existe una elevación de esta enzima y alguna anomalía muscular, se deben tomar precauciones, por la posibilidad de la presencia de esta enfermedad cuando se les administre anestesia general. Otra de las pruebas diagnósticas es de la contractura muscular con cafeína, la cual se realiza llevándose a cabo la disección de un fragmento muscular del vasto externo, manteniéndose en solución de Ringer y burbugeo con carbógeno, administrándose cafeína y halotano provocando en el músculo contractura progresiva de acuerdo a la repetición de la dosis, aumentando así la tensión y disminuyendo su elasticidad. La adición sola de cafeína induce en el músculo una contractura mayor que cuando se le adiciona halotano en el paciente que ha padecido hipertermia maligna; siendo esta prueba la más sensitiva para el diagnóstico.

La microscopía muscular revela en cerca del 90% de los pacientes variaciones del diámetro de las fibras, siendo pequeñas, anguladas, conteniendo grupos de núcleos pignóticos, fibras redondas y largas, en las que están situados gran número de núcleos internos normales. Los pacientes severamente afectados presentan áreas desorganizadas de mitocondrias vacías caracterizadas como células progenitoras de núcleo central. La microscopía electrónica revela líneas como si fueran cascadas con agregaciones de mitocondrias normales y

restículosarcoplasma anormal y en lagunas áreas del nervio degenerado de la apariencia de un collar, los nervios intramusculares se encuentran en franca recuperación donde brotan terminaciones nerviosas normales (19, 37, 48, 52).

TRATAMIENTO

MANEJO DE LAS CRISIS AGUDAS.- Cuando se ha llegado a realizar un diagnóstico temprano y meticuroso al presentarse una crisis en forma inadvertida, es necesario para que tenga éxito el tratamiento, cesar de inmediato la administración de la anestesia; por consiguiente el acto quirúrgico.

Es necesario cambiar todos los tubos y bolsas de caucho que contengan concentraciones anestésicas y llevar a cabo el lavado de la máquina anestésica con oxígeno al 100%, aumentando el volumen minuto hasta 20 lts. en un paciente de 70 Kgs. de peso. (17,38).

Después de mantener una oxigenación adecuada del paciente se debe proceder a la terapia medicamentosa, la cual consiste en la administración de soluciones IV que contengan procaina a dosis variables entre 0.5 a 1 mg. por Kg. de peso por cada minuto, lo que ocasiona ligera depresión miocárdica y no compromete la vida del paciente. La procaina cuando es ionizada en pH bajo y alta temperatura regresa de inmediato el hipercatabolismo muscular por incremento en el movimiento de calcio desde el retículo sarcoplasma. En ocasiones puede éste medicamento provocar arritmias, que pueden asociarse a alteraciones que ocasiona la hipertermia maligna en el músculo cardíaco que son similares a las que ocasiona en el músculo esquelético cuando se presenta rigidez.

Actualmente el uso de licocaína se desecho en el manejo de la crisis agudas de hipertermia, debido a que tienen efectos opuestos a los de la procaina sobre el reticulosarcoplasma. Su uso aumenta los niveles de calcio previniendo

la entrada de éste; observándose que cuando se usa lidocaina la mortalidad aumenta en forma impresionante en relación al manejo de las crisis que cuando se usa una procaína. (10, 31).

En años anteriores también se consideraban a los glicósidos cardíacos como medicamentos útiles en las crisis de hipertermia maligna, ya que en el músculo cardíaco normal, retardan, refuerzan y regulan la función cardíaca, solo que en presencia de alteraciones musculares se ha observado que éstos aceleran la liberación de calcio desde el retículo sarcoplasma y aumenta radicalmente el número de defunciones; aumenta la taquicardia y se presenta edema agudo pulmonar, por lo que en la actualidad están totalmente contraindicados en el manejo de estas crisis. (7).

La administración de bicarbonato de sodio es importante ya que todos estos pacientes se encuentran con acidosis metabólica y respiratoria, siendo administrado en la actualidad en forma empírica y arbitraria, sin embargo se encuentran estadísticamente buenos resultados con su uso. El uso de THAM aún no se establece en los casos de hipertermia maligna, ya que desde el punto de vista teórico sería la sustancia buffer de elección, pero se distribuye en la célula como tal, lo que no sucede con el bicarbonato de sodio, no sobrecargando a la célula de sodio. (7).

La administración simultánea de furosemida con los medicamentos antes mencionados previene la reabsorción tubular de sodio corrigiendo la hipernatremia. La infusión de manitol previene que los túbulos renales se obstruyan por mioglobina produciendo insuficiencia renal. Cuando se instala la

administración de diuréticos está contraindicado y en algunos casos se ha usado la hemodiálisis con resultados poco halagadores.

Cuando existe hiperkalemia debe ser tratada en forma temprana con la administración de 50 U. I. de insulina intermedia y solución glucosada al 50% en un paciente de 70 Kg. de peso, midiendo el potasio sérico ya que éste desciende en forma rápida con este tratamiento y cuando desciende por debajo de las cifras normales puede agravar el estado crítico del paciente. Si esto ocurre, debe retirarse la terapia con insulina y se instalarán soluciones que contengan potasio, lo cual puede mantenerse hasta por días cuando no cede en forma adecuada. Cuando existe hipocalcemia no está indicado el gluconato de clacio porque el ion calcio exógeno a través del daño del sarcolema agrava la contractura muscular.

El uso de catecolaminas y vasopresores, están totalmente contraindicados en la crisis de hipertermia maligna, aunque se presente hipotensión severa, debido a que se ha observado que cuando se usa, aproximadamente el 92% de los pacientes fallecen; debiéndose estos efectos secundarios a la activación de la adenilciclasa por las catecolaminas. (51).

Actualmente se han escrito diversos artículos en los que se proponen el uso del dantrolene de sodio, droga nueva que se está utilizando en pacientes con padecimientos neurológicos; como los espasmos musculares de los cuadriléjicos, parálisis cerebral, etc. HARRISON ha fundamentado que la hipertermia maligna de los puercos evita la muerte cuando el halotano induce rigidez y fiebre, ya que su efecto no es solo sobre la unión mioneural sino a la vez no tiene influencia sobre la excitabilidad eléctrica de la membrana y no deprime la fibra miocárdica como sucede con la procaína. A pesar de estas cualidades, aún

no se aplica en el humano, siendo hasta el momento usado solo en animales de investigación (11, 12, 13, 21, 22, 25, 28).

Debido a la temperatura tan elevada que presentan estos pacientes se hace necesario medidas ordenadas y sistemáticas para la disminución de ésta; para este fin se han utilizado métodos de enfriamiento externo e interno. En forma externa se ha aplicado hielo o enfriamiento con agua y alcohol. El método interno incluye la administración de agua helada por enema e infusión IV heladas. El uso de tranquilizantes como la clorpromacina se encuentran indicados para disminuir la temperatura, ya que al administrarla se inhibe el calosfrío y acelera la pérdida de calor por vasodilatación periférica de la piel, aumentando la superficie para la pérdida de calor. Su uso es aún sobre bases empíricas en cuanto a su dosis.

COMPLICACIONES POSTERIORES

Son múltiples las complicaciones que se pueden encontrar en un paciente posterior a una crisis de hipertermia maligna, en forma aguda puede presentarse edema pulmonar, caracterizado por estertores abundantes, audibles a distancia con abundante secreción hemoptoica a través de la canula endotraqueal, teniendo el paciente un pronóstico de suma gravedad cuando se presenta esta complicación. En otros pacientes pueden encontrarse trastornos graves de la coagulación por lo que existen ocasiones depleción de plaquetas, fibrinógeno y factores de la coagulación como son (V, VIII, VIII y IX), disminución de protrombina, Hb y Ht; ocasionando múltiples hematomas y hemorragias en los orificios naturales y en los sitios de venopunción. Otra complicación frecuente puede ser la insuficiencia renal aguda o progresiva, debido a que en los túbulos renales se adhiere la mioglobina ocasionando obstrucción de estos con la consiguiente disminución del filtrado glomerular, presentando inicialmente oliguria y posteriormente franca anuria, con aumento de los productos azoados.

Los trastornos neurológicos se presentan en un gran porcentaje de los pacientes siendo en algunos casos leves, en otros graves, como son pérdida de la conciencia, pupilas midriáticas, ausencia de reflejos osteotendinosos o exaltación de éstos. Babinsky positivo, convulsiones localizadas o generalizadas en forma intermitente. Estos pacientes en ocasiones después de medidas heroicas recobran- en forma lenta la conciencia hasta su recuperación parcial o total. (3).

PRONOSTICO

BRITT, en 1975 publica una estadística en la que establece que cerca del 58% de los pacientes que durante la anestesia presentan una crisis de hipertermia maligna mueren después de ésta. Menciona que la forma inmediata de muerte es la fibrilación ventricular, debido a que evoluciona rápidamente a arritmia ventricular nodal. Después de la anestesia los pacientes pueden morir por edema agudo pulmonar, coagulopatía por consumo, insuficiencia renal aguda, o deterioro del SNC ocasionado por las alteraciones antes mencionadas.

ANESTESIA DE ELECCION

Cuando se trata de un paciente en el que se sospecha una miopatia revelada por los exámenes de laboratorio y exámen físico adecuado, es necesario tomar todas las precauciones necesarias para administrarle la anestesia. Siendo un objetivo de la anestesia, proteger al paciente neurovegetativamente, calma: dolor y producir inconciencia; para estos pacientes son agentes anestésicos seguros los barbitúricos, narcóticos, neuroleptoanestésicos y tranquilizantes, aunque algunos autores mencionan también a la ketamina y algún éster como la procaina o tetracaina. El óxido nitroso como agente anestésico seguro parece ser que ha dejado de serlo, pues ELLIS recientemente ha publicado un caso en el que se presentó una crisis de hipertermia maligna, la cual fué atribuida a dicho anestésico, sin embargo BRITT considera que sigue siendo un anestésico seguro e inocuo.

Cuando se va a tener que administrar anestesia a un paciente que se sospechoso de hipertermia maligna es necesario lavar todos los tubos y bolsas de caucho para evitar concentraciones anestésicas en éstos, siendo necesario en ocasiones el cambio de vaporizadores o llevarse a cabo lavado de los mismos. La máquina anestésica también debe lavarse con oxígeno a flujos constantes por espacio de 24 Hs. Al iniciarse la anestesia el paciente debe estarse monitorizando con EKG, temperatura, TA, pulso y se deben tener a la mano medicamentos útiles en caso de la presencia de una crisis, así como agua helada y hielo para enfriamiento externo, aplicación de enemas infusión IV de soluciones heladas. Posteriormente de haber terminado la intervención, es necesario una vigilancia estrecha en la sala de recuperación hasta considerar que el paciente se encuentra fuera de peligro de la presencia de una crisis. (3, 7, 18,).

CONSIDERACIONES Y CONCLUSIONES SOBRE EL CASO PRESENTADO

Se presentó el manejo y evolución del caso de hipertermia maligna que se desarrolló en forma inadvertida durante el transanestésico, evolucionando en forma satisfactoria afortunadamente ya que los casos graves generalmente son fatales. Se realizó un estudio clínico exhaustivo, así como la revisión de la literatura especializada, elaborándose una monografía anexa al caso que consta de las siguientes partes: Generalidades, etiología, factores desencadenantes (drogas anestésicas, relajantes musculares, anestésicos locales), cuadro clínico, alteraciones metabólicas debido al defecto bioquímico, diagnóstico, exámenes de laboratorio, diagnóstico preanestésico, tratamiento, complicaciones posteriores, pronóstico, anestesia de elección, con lo que llegó a las conclusiones siguientes:

1.- Es necesario realizar rutinariamente historias clínicas anestésicas en las que se debe incluir interrogatorio y exploración que puedan proporcionar datos útiles para sospechar una posible crisis transanestésica o evitar la administración de drogas que pueden desencadenarla.

2.- A pesar de los esfuerzos realizados por los investigadores aún no se establece con claridad la etiología y el defecto bioquímico exacto que origina la fisiopatología de la enfermedad.

3.- Se llega a concluir que el mejor manejo de las crisis transanestésicas y complicaciones que resultan de las mismas son las descritas en el trabajo hasta el momento.

4.- Considero que aún no contamos con todos los medios adecuados para manejar estos pacientes, sin embargo, debe tenerse en mente esta complicación y tratarse lo mejor posible.

5.- En México no existen estadísticas de este padecimiento por lo que es difícil determinar el número de pacientes que presentan esta enfermedad, que hubieran fallecido o sobrevivido después de una crisis.

6.- A pesar de ésto con la presencia del presente caso y de acuerdo al número de anestias administradas en los Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal, consideramos que el número de pacientes que presentan esta enfermedad es similar al reportado por la literatura mundial.

REFERENCIAS

1. Adrete JA, Radfield A, Salomon CC, et al: Posible predictive test for malignant hyperthermia during anesthesia *JAVA* 215:1465-1469, 1971.
2. Arena JF, Mackinnon WMP: Malignant Hyperpyrexia surinf anesthesias *JAVA* 215 919-922, 1971.
3. Britt BA, Kalow W: Malignant hiperthermia: Statistica Review. *Can. Anaesth* p. 198, 1973.
4. Britt BA Locher WG, Kalow W: Hereditary Aspects off malignant hiperthermia *Can. Anaesth Soc. J.* 16: 89, 1969 .
5. BRITT BA, Webb G, Leduc C: Wild malignant hyperthermia induced by curare. *Can. Anaesth. Soc. J.* 21:371, 1974.
6. Britt BA: Endrenyi L, Cadman DL: Calcium uptake into muscle of nigs suscensible to malignant hyperthermia: In vitro and in vivo studios whit and without halothane. *Br. J. Anaesth* 47: 650, 1975.
7. Britt BA: Recent advances in malignant hyperthermia. *Anesth. Analg.* 51:841, 1972.
8. Britt BA, Endrenyi L, Peters PL, et al: Screening of malingnant hyperthermic suscensible families by CPK measurement and other clinical investigations, *Can. Anaesth Soc. J.*, may, 1976.
9. Britt BA, Kalow W, Gordon A, et al: Malingnant hyperthermia, an investigation of five patients. *Can. Anaestj. Soc. J.* 20:431, 1973.
10. Blanchi CP, Bolton TC: Actions of local anaesthetic on coupling systems in muscle, *J Pharmacol* 157:388, 1967.
11. Chyatte SB, Birdsong JH, Bergman BA: The effects of dantrolene sodium on spasticity an motor performance in hemiplegia. *Sout Med. J.* 64:180, 1971.
12. Chyatte SB, Birdsong JH, Robertson DL: Dantrolens sodiun in athetoid cerebralpalsy. *Arch. Phys Med. Rahabil.* 54:365, 1973.
13. Chyatte, S.B., and Birdsong J.H. The use of dantrolene sodium in disorders of the central nervous system. *South Med. J.*, 64: 180, 1971.

14. Demborough MA, Forster JFA, Lovell RRH, et al: Anaesthetic deaths in a family Br. J. Anesth. 34:395, 1962.
15. Demborough MA, Hudson MC, Forster JFA, et al: Biochemical changes in malignant hyperpyrexia. Lancet 11:1137, 1970.
16. Demborough MA, Dennett X, Anderson R. Central core disease and malignant by hyperpyrexia. Br. Med. J. 1:1272, 1973.
17. Ellis FR, Harriman DGF: A new screening test for susceptibility to malignant hyperpyrexia. Br. J. Anaesth. 45:638, 1973.
18. Ellis RF, Clarke IMG, Appleyard TN, Dinsdale RCW: Malignant hyperpyrexia induced by nitrous oxide and treated with dexamethasone Br. Med. 4:270, 1974.
19. Ellis FR, Keaney NP, Harriman, DGR: Histopathological and neuropharmacological aspects of malignant hyperpyrexia. Proc. R. Soc Med 66:66, 1973.
20. Ellis KO, Carpenter JF. Studies on the mechanism of action of dantrolene sodium. Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol. 275:83, 1972.
21. Ellis KO, Bryant SH: Excitation-contraction uncoupling in skeletal muscle by dantrolene sodium. Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol 274:107. 1972.
22. Ellis KO, Carpenter JF. The effects of dantrolene sodium (F-440) on skeletal muscle. Fed. Proc. 30:670, 1971.
23. Ellis FR, Keaney NP, Harriman DGF, et al: Screening of malignant hyperpyrexia Br. Med. J. 2:559-561. 1972.
24. Graig FA, Smith CJ: Serum creatine phosphokinase activity in altered thyroid states. J. Clin. Endocrinol 25: 723, 1965.
25. Geleberg AJ, Poskanzer DC. The effect of dantrolene sodium on spasticity in multiple sclerosis. Neurology 23:1313, 1973.
26. Gibson and Gardiner, D.M. malignant hypertonic hyperpyrexia syndrome. Can Anaesth Soc. J 16:106. 1969.
27. Gordon, R.A three cases of malignant hyperthermia with special consideration of management. Can Anaesth. Soc. J. 16: 99, 1969.

28. Harrison, G.G. Control of the malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantolene sodium, *Br. J. Anaesth* 47:62, 1975.
29. Harrison G.G. Recent advances in the understanding of anaesthetic-induced malignant hyperpyrexia. *Anaesthesist*, 22:373, 1973.
30. Harrison G.G. The effects of procaine and curare on the initiation of anaesthetic-induced malignant hyperpyrexia. International symposium on malignant hyperthermia, Gordon, Britt and Kalow eds. P 271, 1973.
31. Hess J.W. MacDonald R.p.; Frederick F.J. et al: Serum creatine phosphokinase (CPK) activity in disorders of heart and skeletal muscle. *Ann Intern. Med.* 23:105, 1969.
32. Isaacs H, Barlow M.B. Central core disease associated with elevated creatine phosphokinase levels. Two members of a family known to be susceptible to malignant hyperpyrexia. *S Af. Med. J.* 48:640, 1974.
33. Isaacs H, Heffron K.J.A. Morphological and biochemical defects in muscles of human carriers of the malignant hyperthermia syndrome. *Br. J. Anaesth* 47: 475, 1975.
34. Isaacs. H. Barlow M.B. The genetic background to malignant hyperpyrexia revealed by serum creatine phosphokinase estimations in asymptomatic relatives *Br. J. Anaesth* 42:1078, 1970.
35. Jones E.W. Nelson TE. Anderson I. J. et al: Malignant hyperthermia or swine. *Anesthesiology* 36:42, 1972.
36. Kalow W. Britt B.A. Terreau M.E. Haist C: Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. *Lancet* 11:895, 1970.
37. Kalow W. Malignant hyperthermia. *Proc. Soc. Med* 63:178-180, 1970.
38. Kelstrup J. Reske-Nielsen W. Haase J. Jorini J: Malignant hyperthermia in a family: a clinical and serological investigation of 139 members. *Acta Anaesthesiol Scand.* 18:58, 1974.
39. King, JO. Denborough M.A. Zapf P.W. : Inheritance of malignant hyperpyrexia. *Lancet* 1:365-370, 1972.
40. Kyei- Mensah K. Lockwood R. Tyrell J.H. Willett IH: Malignant hyperpyrexia: a study of a family. *Br. J. Anaesth.* 43:811, 1972.,

41. Lehninger, A.L. Physiology of mitochondria; in enzymes units of viological structure and funtion (Ed. Gaebler, O.H.), p 217, N.Y. Academia Press 1956.
42. Larard D.F: Rice C.P., Robinson R.W. et al: Malignant hyperthermia in a family: a clinical and serological investigation of afeccts. Br. J. Anaesth. 44:93, 1972.
43. LeCour D. Juul-Jensen P. Reske- Nielsen E. Malignant hyperthermiaduring anaesthesia. Acta Anaesth. Scand. 15:299, 1971.
44. Meltzer H: Margulies P: Release in the acute psychoses. Arch. Gen Psychiatri 21:102, 1969.
45. Meltser Hy. Margulies P: Release of creatine phosphokinase fron muscle. Bioche, Pharnacol. 20:3501, 1971.
46. Meltzer H.Y. Factors afeccting serun creatine phosphokinase levels inthe general population: the role of race, activity and age. Clin Chim. Acta. 33:165,1971.
47. Moulds R.F.W. Denborough M.A. Biochirnical basis of malignat hyperpyrexia. Br. Med. J. 2: 245, 1974.
48. Martonosi, A., and Feretos, R. The uptake of calcium by sarcoplasmic reticulum or rat skeletal nuscle. Nature Lond. 241,285,1972.
49. Nygren A: Muscular involvement in acutely intoxicated alcholicos revealed by elevated seun CPK activity. Opusc. Med. Bd. 10:329, 1965.
50. Pollock R.A., Watson R.L. Malignant hyperthermia associated with hypocalcaemia. Anesthesiology 34: 188, 1971.
51. Schmitt H.P., Simendinger H.J. Wagner H. et al: Severe morphological changes in skeletal muscles of a five-month old infant dying from an anesthetic complication with general muscle rigidity. Neuropaediatric 6:102, 1975.