

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

Dirección General de Servicios Médicos del Departamento del Distrito Federal

HIPERTERMIA MALIGNA

T E S I S

Que para obtener el título de:

A N E S T E S I O L O G O

Presenta el Dr.

Bernardino Yahuil Romero



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
CURSO: ANESTESIOLOGIA

DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS MEDICOS
DEL DEPARTAMENTO DEL DISTRITO FEDERAL.
JEFATURA DE ENSEÑANZA
SUB-JEFATURA DE INVESTIGACION CIENTIFICA

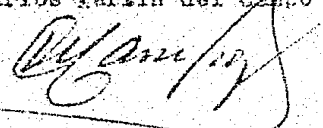
HOSPITAL DE TRAUMATOLOGIA DR. "RUBEN LEFERO"

H I P E R T E R M I A M A L I G N A

Dr. Bernardino Yahuitl Romero

Profesor titular del curso

Dr. Carlos Martín del Campo

Vi B. 

Asesor de la Tesis

Dr. José Romero Peña



México, D. F.

1977

C O N T E N I D O

I.- INTRODUCCION	Pag.
II.- TEMPERATURA CLINICA	
Temperatura corporal	I
Significado del calor animal	I
Variaciones de temperatura	3
Regulación térmica	4
Sistema nervioso en la termorregulación	6
Regulación endócrina de la temperatura	7
Fisiopatología de la temperatura	7
Farmacología de la termorregulación	7
III.-HIPERTERMIA MALIGNA	
Historia	10
Incidencia y mortalidad	10
Aspectos hereditarios	11
Aspectos etiológicos	11
Patogenia	12
Manifestaciones clínicas	14
Factores desencadenantes	16
Manejo terapéutico	16
Referencias bibliográficas	

I N T R O D U C C I O N

Considero que este tema es de suma importancia por lo que he intentado revisar bibliográficamente ya que la estadística en relación a su frecuencia de aparición se ha incrementado, debido a los avances de la tecnología médica para detectar este síndrome, su mortalidad es tan alta que la hacen sumamente alarmante.

En relación a su fisiopatología se continúa en su investigación para delimitarla lo más precisa posible y su tratamiento no es muy halagador, como lo mencionamos en su mayor número se incluyen medidas generales y no se ha llegado a obtener todavía un tratamiento específico y resolutivo, ya que para el éxito del mismo es de considerable importancia el estadio en que sea detectado el síndrome.

TEMPERATURA CLINICA

Temperatura Corporal.- No hay una sola temperatura corporal y es imposible determinar una temperatura media.

Con fines médicos se determina la temperatura corporal en el recto, axila o en la cavidad bucal. La temperatura rectal (debe de introducirse el termómetro 6 o más centímetros en todas las especies animales si se requieren datos valederos la temperatura rectal de las aves es de 40 a 42 grados; más elevada que la de los mamíferos; en el hombre es de 37 grados; de 38.5 a 39 en el perro y gato; 37 a 38 en el caballo) , puede variar diariamente de 36.3 a 37.3 grados o más considerándose 37 grados como termino medio; 37.5 grados puede ser subfebril aunque por excepción algunos normales tienen 36.2 a 37.8 grados. Esta temperatura es la más segura de las que se pueden registrar y si en algunos casos no se determina así es por incomodidad.

La temperatura axilar es la que se determina habitualmente en nuestro medio; se deja el termómetro 5 a 10 minutos y cerrar la axila. Esta temperatura es medio grado más baja que la rectal, siendo el valor más común de 37.2 grados.

En los países de habla inglesa la temperatura que más se determina es la bucal; es poco mas alta que la axilar y más baja que la rectal. En las dos terceras partes de los normales está entre 36.2 y 36.9 y en 95% entre 36.3 y 37.2; en la hay 37.3 grados. Este tipo de temperatura es alterada facilmente por el calor exterior y el frío y por las bebidas frías o calientes recientes.

La temperatura de la piel varia según las regiones anatomicas. La temperatura de los órganos internos puede ser de 1 a 1.5 grados más alta que la axilar; el órgano más caliente es el hígado.

La temperatura de la sangre arterial es variable, pero la de la sangre venosa varia mucho más; es menor la temperatura de las venas cutáneas y de los miembros que la temperatura arterial. La sangre en el corazón izquierdo es más fría que en el derecho porque le llega así del pulmón.

La temperatura cutánea depende principalmente de condiciones exteriores temperatura ambiente, viento, humedad, vestido; y de condiciones fisiológicas: vascularización de la piel y evaporación sudoral.

Significado del calor animal.- El calor producido por los animales puede ser considerado de dos maneras. Por una parte como una forma-

TEMPERATURA CLINICA

Temperatura Corporal.- No hay una sola temperatura corporal y es imposible determinar una temperatura media.

Con fines médicos se determina la temperatura corporal en el recto, axila o en la cavidad bucal. La temperatura rectal (debe de introducirse el termómetro 6 o más centímetros en todas las especies animales si se requirieran datos valaderos la temperatura rectal de las aves es de 40 a 42 grados, más elevada que la de los maníferos; en el hombre es de 37 grados; de 38.5 a 39 en el perro y gato; 37 a 38 en el caballo), puede variar diariamente de 36.3 a 37.3 grados o más considerando 37 grados como término medio; 37.5 grados puede ser subfebril aunque por excepción algunos normales tienen 36.2 a 37.3 grados. Esta temperatura es la más segura de las que se pueden registrar y si en algunos casos no se determina así es por incomodidad.

La temperatura axilar es la que se determina habitualmente en nuestro medio; se deja el termómetro 5 a 10 minutos y cerrar la axila. Esta temperatura es medio grado más baja que la rectal, siendo el valor más común de 37.2 grados.

En los países de habla inglesa la temperatura que más se determina es la bucal; es poco mas alta que la axilar y más baja que la rectal. En las dos terceras partes de los normales está entre 36.2 y 36.9 y en 95% entre 36.3 y 37.2; en 1% hay 37.3 grados. Este tipo de temperatura es alterada facilmente por el calor exterior y el frio y por las bebidas frías o calientes recientes.

La temperatura de la piel varía según las regiones anatómicas. La temperatura de los órganos internos puede ser de 1 a 1.5 grados más alta que la axilar; el órgano más caliente es el hígado.

La temperatura de la sangre arterial es variable, pero la de la sangre venosa varía mucho más; es menor la temperatura de las venas cutáneas y de los miembros que la temperatura arterial. La sangre en el corazón izquierdo es más fría que en el derecho porque la llega así del pulmón.

La temperatura cutánea depende principalmente de condiciones exteriores temperatura ambiente, viento, humedad, vestido; y de condiciones fisiológicas; vascularización de la piel y evaporación sudoral.

Significado del calor animal.- El calor producido por los animales puede ser considerado de dos maneras. Por una parte como una forma-

final e irreversible de eliminación de energía transformada en el organismo, a partir de la energía química, mediante la oxidación de las --- sustancias nutritivas. Pero por otra parte la temperatura es una condición vital necesaria para mantener la intensidad de los procesos biológicos.

En reposo toda la energía química del organismo se transforma finalmente en calor. Además de representar la forma principal de eliminación de la energía del organismo, el calor es también una condición de importancia vital. En efecto todos los procesos biológicos dependen de la temperatura así disminuyen o se detienen a cero grados, luego aumentan al subir la temperatura hasta llegar a un óptimo y por encima de --- él disminuyen o se perturban o bien se produce la muerte. (En general a 44-45 grados para el sistema nervioso y a 43 grados para el corazón --- de los mamíferos.

Este aumento de intensidad de los fenómenos fisiológicos según la temperatura de los tejidos sigue la ley de Van't Hoff-Arrhenius (con --- un aumento de temperatura de 10 grados centígrados la velocidad de las --- reacciones químicas aumentan entre dos y tres veces. En otras palabras el coeficiente es de 2.3) que rige a los equilibrios químicos.

En el calor se miden dos magnitudes diferentes; una es la cantidad de calor y es aditiva, midiéndose en calorías o sea la cantidad necesaria de calor para elevar en un grado (de 15 a 16 grados) la temperatura de 1 Kg de agua (caloría grande o kilocaloría, kcal) o de --- un mililitro de agua (caloría pequeña cal). La otra magnitud se llama temperatura y no es aditiva; así unimos un litro de agua de 37 grados --- con otro a 37 grados tenemos dos litros de agua a 37 grados y no a 74, --- pero un litro de agua tendrá 37 calorías y los dos litros 74 calorías.

Desde el punto de vista fisiológico son las variaciones de temperatura y no de cantidad de calor las que influyen sobre la intensidad --- de los fenómenos vitales.

En relación con la capacidad de mantener su temperatura corporal --- se clasifican los animales en poiquiloterms y homeoterms. La de los --- primeros es variable y sigue aproximándose a la temperatura ambiente, --- fluctúa con ella, la cual hace que se modifiquen fácilmente sus procesos vitales (peces, batracios y reptiles). En los segundos la temperatura es constante y casi se mantiene invariable, con alteraciones poco --- amplias , aún cuando varíe la temperatura ambiente; esta fijez la man-

tienen porque pueden regular la producción de calor y su alimentación. Los homeotermos recién nacidos resisten menos el frío porque tienen una regulación menos perfecta que los adultos, por el desarrollo incompleto de su sistema nervioso y en muchos casos muestran una sorprendente capacidad de enfriarse o recuperarse.

Variaciones de temperatura.- La temperatura humana presenta una variación diaria característica (curva nictemeral] de un grado y en ocasiones de más, llegando a su máximo entre las 5 de la tarde y las 8 de la noche y a su mínimo entre las 2 y las 6 de la mañana, la curva térmica diaria está en relación con las variaciones de la actividad muscular y el metabolismo que son mayores en la tarde y mínimos en la madrugada.

En la mujer con ciclos sexuales hay un descenso térmico en el momento de la ovulación y luego una temperatura más alta durante la segunda mitad del ciclo, dada la acción de las hormonas del cuerpo amarillo.

En los casos de inanición, mixedema, insuficiencia hipofisaria la temperatura es subnormal.

En el hipertiroidismo y después del ejercicio se encuentra aumentada.

Hasta 40 grados las hipertermias no suelen ser peligrosas; algunos sujetos han soportado temperaturas de 42 grados entre las 6 y 8 horas, Sin embargo pocos pacientes sobreviven muchos días o semanas con temperaturas permanentes de 41 grados centígrados. Casi todos los amiferos, inclusive el hombre, mueren cuando su temperatura corporal alcanza 44-45 grados centígrados, aunque por excepción han sobrevivido algunos hombres.

La temperatura varía fácilmente en el recién nacido (basta un baño caliente o frío); es más variable en los niños pequeños que en los adultos y es subnormal en los viejos. La alimentación aumenta ligeramente la temperatura por un aumento del metabolismo.

En los febricitantes se observa generalmente el ascenso máximo a las mismas horas de la tarde que en los normales; pero si se sospecha que ocurre a otra del día se tomará la temperatura de dos en dos horas.

La inversión de la curva nictemeral es posible después de algunos días por ej.: se produce dando la vuelta al mundo, pues sigue observándose el aumento vespertino aunque las antípodas del día correspondan

en un momento que es de noche en el punto de partida del viaje.

Los sujetos que trabajan de noche pueden presentar el máximo de temperatura en la noche, pero esto no se observa en todos los casos.

Regulación Térmica.- La temperatura del organismo es la resultante de un balance entre la producción de calor (termogénesis) y su pérdida (termolisis). La producción de calor resulta de las reacciones químicas del metabolismo y su regulación suele llamarse termorregulación química.

La pérdida de calor se produce mediante mecanismos físicos y su regulación se llama termorregulación física. La constancia de la temperatura u homeotermia depende de un equilibrio dinámico bien gobernado que existe los procesos de termorregulación química y de termorregulación física.

Factores que aumentan la pérdida de calor.- Sudor, polipnea, mayor circulación de la piel, cambio gradiente de temperatura, ambiente frío-ventilación, aumento de superficie radiante y aumento de vapor insensible que juntos dan lo que se llama pérdida de calor.

Factores que aumentan la producción de calor.- Ejercicio, calosfrío, tensión muscular, metabolismo alto de las grasas, acción dinámica específica y en enfermedad que a tal conjunto dan como resultado la producción de calor.

El papel del músculo en la producción de calor en el hombre es dominante, lo que no ha de extrañar porque los músculos forman la mitad casi del peso corporal. A igual peso, las glándulas producen tanto o más calor que el músculo en reposo en especial el hígado y luego el riñón, pero su masa total es menor que la muscular.

El tono muscular representa en condiciones normales una actividad muscular inconsciente que produce calor y que contribuye a mantener la temperatura.

En el hombre sometido al frío el aumento de producción de calor depende mucho más del calosfrío o del ejercicio que de las variaciones del tono muscular. Todos estos fenómenos de la actividad muscular física o tónica están gobernados por el sistema sólido, líquido o gaseoso depende de la conductibilidad térmica de la sustancia y de la diferencia de temperatura entre dos puntos de consideración.

En el hombre la pérdida de calor por conducción es muy importante en el aire y aún en el agua. Pero podemos perder calor por conducción -

cuando nos apoyamos sobre sillas o nos sentamos sobre el suelo frío.

La pérdida de calor del organismo por irradiación es muy importante y a la temperatura ambiente corresponde a más de la mitad de la cantidad total eliminada. La piel humana es un cuerpo radiante "negro" casi perfecto, para emitir o absorber rayos infrarrojos que emite el cuerpo humano van de 50 000 a 200 000 unidades angstrom, con un máximo a --- 90 000. Están muy lejos de la luz visible y por lo tanto no importa que la piel sea blanca o negra para la emisión de calor, que es igual en --- blancos y en negros.

La irradiación es proporcional a la superficie del cuerpo en su poder emisor y a la diferencia entre la temperatura del cuerpo radiante y la temperatura del cuerpo que la recibe.

Las irradiaciones las emitimos a los cuerpos que nos rodean siendo el factor esencial de ésta la diferencia entre nuestra temperatura y --- la de esos cuerpos.

La convección consiste en que una substancia gaseosa o líquida calentada, por conducción se desplaza por diferencias de densidad y arrastra consigo el calor.

Para mencionar la evaporación decimos que un litro de sudor absorbe alrededor de 580 kilocalorías al evaporarse.

La evaporación del agua tiene lugar en la piel y en los pulmones; --- la cantidad evaporada es proporcional a la temperatura ambiente, de 18- a 30 grados el organismo pierde por evaporación del 22 al 27% del calor total eliminado.

La evaporación cutánea se verifica por los mecanismos de perspiración insensible y sudor.

La perspiración insensible corresponde a un líquido acuoso que --- atraviesa a la piel en proporción escasa y que se evapora sin ser visible, la cantidad es de unos 30 gramos por hora en condiciones de metabolismo básico normal y varía paralelamente con él cuando está modificado.

Por el pulmón se pierde calor por evaporación y en parte por convección.

Refiriéndose al sudor se dice que es un líquido de excreción producido por la actividad secretoria de las glándulas sudoríparas de la piel. Muy desarrolladas en el hombre y en el caballo y escasas o ausentes en otras especies.

El sudor puede ser producido por : a) el aumento de temperatura; b) por actividad muscular; c) por factores psíquicos d) el sueño --- produce un aumento considerable de sudor; e) los reflejos sudoríparos --- los cuales son muy variados, excitación central de los nervios espláncicos o ciático en el hombre, calentamiento cutáneo local, algunos estímulos gustatorios, etc.

Dentro de las modificaciones fisiológicas que produce el aumento de temperatura ambiente tenemos: a) la piel se vuelve roja y caliente --- b) el volumen de la sangre aumenta por llegarle líquido intersticial --- proveniente de la piel, hígado y músculo; c) si la temperatura ambiente sobrepasa 30 grados suele haber taquicardia y aumento del volumen --- sistólico; d) la frecuencia respiratoria aumenta pudiendo dar una alcalosis pasajera por hiperventilación.

Sistema Nervioso en la Termorregulación.- Este sistema gobierna --- fundamentalmente la integración de los mecanismos de la termorregulación. Los recién nacidos aún con un sistema nervioso imperfectamente --- desarrollado, nacen con los ojos cerrados y una locomoción imperfecta --- y se enfrían fácilmente.

Los nervios periféricos que intervienen en la termorregulación --- son: a) los nervios motores que producen movimientos o el tono muscular; b) los nervios vasomotores que dilatan o contraen los vasos cutáneos; c) nervios secretores del sudor.

Los principales centros de la termorregulación autónoma de la temperatura son encefálicos aunque no corticales. La zona principal de dicha coordinación e integración funcional está regida por el hipotálamo.

El hipotálamo es directamente sensible a las variaciones de temperatura y provoca reacciones fisiológicas adecuadas para mantener o restablecer la temperatura corporal, así el calentamiento localizado del hipotálamo produce vasodilatación, sudor e hiperpnea, mientras que su enfriamiento local produce temblor y vasoconstricción en todo el organismo. Estas reacciones de corrección de la temperatura se observan --- aunque se hallan extirpado los cuerpos estriados.

Las acciones termorreguladoras del hipotálamo se ejercen a través del bulbo y de la médula.

En el hombre las lesiones parciales de la médula cervical pueden --- matar en hipertermia, mientras que la sección transversal completa --- provoca generalmente hipotermia, pero en ocasiones hipertermia.

Regulación endocrina de la temperatura.- La anteropófisis, al mantener el nivel normal de la función tiroidea y de la adrenal, tiene una acción indirecta constante sobre la calorificación.

Patología de la Temperatura.- Corresponde al síndrome clínico conocido con el nombre de fiebre (piroxia), cuyo rasgo principal es el aumento de la temperatura corporal.

Las causas más importantes de fiebre son: a) infecciones , ya que las toxinas bacterianas traen trastornos en la función del centro térmico; b) por drogas y agentes pirógenos; c) fiebre quirúrgica por liberación de elementos de los tejidos lesionados y por lesiones nerviosas .

En el inicio de la fiebre existe una disminución de la pérdida de calor debido a vasoconstricción cutánea con piel pálida y fría pero cuando la temperatura llega a su máximo los vasos cutáneos se relajan y se establece el equilibrio entre la termolisis y la termogénesis; la temperatura; entonces se mantiene alta, con el termostato ajustado a una temperatura mayor que la normal. Durante la defervescencia o caída de la temperatura, que puede ser rápida (crisis) o lenta (lisis), se produce vasodilatación cutánea intensa, sudoración profusa, con lo que la pérdida de calor es mayor que la producción y la temperatura descende hasta llegar a la normal. Se describe también la presencia de cefalea, inquietud o depresión nerviosa, delirio, anorexia, constipación, taquicardia e hiperpnea. El metabolismo aumenta como se describió en un principio. Durante la fiebre se presenta hipovolemia porque hay paso de líquidos de la sangre al espacio intersticial y hay hemocentración por aumento de los sólidos y de la hemoglobina sanguínea lo que tiende a disminuir la circulación cutánea especialmente durante el ascenso térmico con una baja de la termolisis.

Farmacología de la termorregulación.- Comprende dos clases de agentes a saber, los que provocan aumento de la temperatura (piréticos) y los que provocan descenso (antipiréticos).

Al hablar de los primeros se refiere a la producción artificial de fiebre en el tratamiento de ciertos procesos infecciosos por ser deletéreas para ciertos gérmenes termolábiles y además por aumentar la producción de anticuerpos.

Dentro de los antipiréticos tenemos agentes físicos (aplicación de frío, mediante abluciones); drogas depresoras del sistema nervioso-

central como anestésicos generales e hipnóticos a dosis altas provocan descenso de la temperatura por disminución de la producción de calor -- (termogénesis) especialmente a consecuencia de la disminución de la motilidad y tono muscular y además por depresión del centro térmico,--- lo que provoca aumento de la termolisis, administrando drogas antipiréticas propiamente dichas dichas que actúan selectivamente sobre el centro térmico provocando descenso de la temperatura en la fiebre y además tiene acción analgésica.

Hasta a fines del siglo pasado la quinina, alcaloide extraido de la quina era el antipirético universalmente empleado, no así en el momento actual en que contamos con un sinnúmero de ellos.

Las drogas antipiréticas se clasifican, desde el punto de vista -- químico y farmacológico en cuatro grupos:

- 1) Derivados del ácido salicílico o salicilatos, especialmente el de sodio, el ácido acetilsalicílico y la salicilamida.
- 2) Derivados de la pirazolona :antipirina, salicilato de antipirina, aminopirina, dipirona, fenilbutazona.
- 3) Derivados del para-aminofenol: acetanilida, acetofenitidina.
- 4) Derivados de la quinolina: quinina, cincofeno.

Todas las drogas antes mencionadas provocan un descenso de la temperatura del cuerpo, siendo el mismo rápido y neto en los animales y -- sujetos férriles, pero en los normales esta acción es poco intensa. La caída de la temperatura se inicia alrededor de media hora despues de administrado el medicamento, llegando al máximo a las dos o tres horas y luego el efecto declina para volver a la temperatura inicial a las seis u ocho horas .Estas drogas aumentan la termolisis con lo que la temperatura desciende. Esta pérdida de calor se produce por vasodilatación cutánea, por sudoración, por disminución del metabolismo.

Desde el punto de vista cualitativo todas las drogas actúan en la misma forma y por el mismo camino; pero desde el punto vista cuantitativo existen diferencias en cuanto a la actividad e intensidad de acción.

La acetanilida es la mas potente, siendo la salicilamida y el salicilato de sodio los menos activos; este último hace descender rápidamente la temperatura en la fiebre reumática, pero se trata de una acción quimioterápica sobre la enfermedad ,más no sobre el centro térmico

La segunda acción fundamental de las drogas antes mencionadas es --

la analgésica, especialmente cuando este hace de estructuras somáticas ya que el dolor visceral es poco influido. Los otros tipos de sensibilidad como la táctil, térmica y auditiva no son afectados.

Todas estas drogas también poseen discretos efectos sedantes.

En el sistema cardiovascular a dosis corrientes estas drogas no provocan ningún fenómeno como no sea la reducción de la frecuencia cardíaca cuando desciende la temperatura en los sujetos febriles.

En el tracto gastrointestinal producen irritación gástrica, náuseas y vómito de origen central; estos efectos también se observan con la fenilbutazona.

En el metabolismo basal producen disminución de éste de acuerdo a la ley de Van Hoff.

También producen acción uricosúrica por aumento en la excreción del ácido úrico urinario, la fenilbutazona aún más pero en los sujetos gotosos.

La fenilbutazona en relación a los electrolitos produce retención de sodio, cloruro y agua en sujetos normales y reumáticos, por disminución de la excreción renal de estos elementos, debido al aumento de la reabsorción de sodio y cloro tubular.

En la sangre los fenómenos hematológicos principales que producen son: metahemoglobinemia y agranulocitosis.

Todos los antipiréticos analgésicos se absorben bien por la vía gastrointestinal o por las vías parenterales y la mayoría de ellos son excretados por vía urinaria.

Los fenómenos tóxicos que producen los salicilatos son el salicismo (sumbidos, sordera, náuseas, vómitos, excitabilidad nerviosa, hiperpnea y somnolencia).

Los derivados de la quinolina producen lo que se llama cinchonismo (sumbidos, sordera, trastornos visuales, náuseas y vómito).

Los derivados de la pirazolona raramente pueden dar cuadros de colapso, de estimulación central y de cuadros cutáneos. La aminopirina en especial da el cuadro de la agranulocitosis cuya lesión fundamental consiste en la detención de la maduración de los granulocitos en la médula ósea, demostrando la punción lumbar la presencia de elementos jóvenes y una extrema pobreza de elementos maduros.

Los derivados del para-aminofenol (fenacetina) producen cianosis, anemia, raramente colapso y erupciones cutáneas.

H I P E R T E R M I A M A L I G N A

Historia.- La hipotermia maligna no es un nuevo síndrome. Tuttle (1900), Moschcowitz (1900-1916) y Burford (1940) ya lo habían descrito como causa de muerte en el post-operatorio de algunos pacientes - que observaron.

El cuadro clínico en algunos casos actuales es un poco similar --- al ya descrito por esos autores en las pasadas décadas.

Guedel (1951) comentó seis casos fatales de hipotermia con temperaturas alrededor de 106-109 grados F.

Brown (1956) reportó la muerte de un paciente joven con temperatura de 110 grados F., durante anestesia general asociado con cianosis y rigidez muscular.

Denborough y sus colaboradores (1960) describieron que en una familia 39 miembros fueron expuestos a manejos quirúrgicos bajo anestesia general y 10 de ellos fallecieron por lo que sugirieron un patrón genético.

La Sociedad Americana de Anestesiología en 1962 publicó tres casos, Saydman Havered y Eger (1964) y Estephen (1965) publicaron artículos encaminados a poner más atención en éste síndrome.

La gran cantidad de casos publicados en los recientes años nos deben de hacer pensar que no se trata de un caso raro y que debemos de tener muy en cuenta.

En un Symposium Internacional efectuado en Toronto en 1972 se dijo que la importancia de esta complicación es su rápido reconocimiento para efectuar su adecuado manejo dado el índice de mortalidad tan alto que representa.

Han sido varios los nombres con que se le encuentra descrita; tales como: hipotermia maligna fulminante, hipotermia maligna hipertérmica, hiperpirexia maligna.

Índice y Mortalidad .- Algunos autores reportan que éste síndrome es un poco más frecuente que 1: 100 000 anestias generales.

Britt y colaboradores en su publicación aparecida en el número correspondiente a Marzo de 1969 de la Revista de la Sociedad Canadiense de Anestesiología, calcula la incidencia de un caso por 10 000 pacientes, expuestos a técnicas de anestesia general, con límites extremos de 1:5 000 a 1: 70 000.

No hay edad para la aparición de éste síndrome, ya que se encuentra en pacientes que van desde los dos meses de edad hasta 70 años.

La mortalidad en Norte América es de 68 a 70%.

Aspectos Hereditarios.- Denborough y colaboradores (1960) fueron los primeros en sugerir que la hipertermia maligna es una anomalía genética. Estudios subsecuentes han confirmado lo dicho por estos autores (Britt, Locher and Kalow, 1969; Barlow and Isaacs, 1970; Isaacs and Barlow 1970; Zsigmond 1972) .

A parecer se trata de un carácter autosómico dominante con penetrancia reducida y con expresiones variables.

Relton 1966, describe que algunos pacientes exhiben anomalías esqueléticas que consisten en ptosis, estrabismo, escoliosis o hernias.

La anomalía con que mas frecuentemente se la encuentra asociada es a una miopatía hereditaria subclínica.

Aspectos Etiológicos.- Poco se conoce en relación a éste tema, aun que no hay que desconocer que se han efectuado y se están efectuando estudios tendientes a dilucidar este problema y por ende a enfocar una profilaxis y terapéuticas adecuadas (muy importante la primera e imprescindible la segunda cuando se presenta el caso) .

Hall y colaboradores atribuyen la hipertermia a la aplicación de la succinilcolina.

Harrison trabajando con cerdos considera que es debido a la administración de las combinaciones Oxígeno, Fluothane, Oxido Nitroso. Sin embargo el síndrome se ha presentado en pacientes que no recibieron esta mezcla.

Yang.- Emerson y Moffit hacen especulaciones de tipo teórico sobre la posibilidad de que sea un enlace inadecuado de la fosforilación oxidativa con la consiguiente producción incontrolada de calor.

Hoch y colaboradores lo citan como un factor de patogenia en la tirotoxicosis y lo comparan con lo que especulativamente puede ser causa de la hipertermia.

Hilla y Marcy del Departamento del Hospital Pediátrico de Pittsburgh, sostienen que no se ha encontrado la etiología, pero en teoría dan la idea de una mala distribución del calcio, fenómeno que aparece cuando los agentes anestésicos comunmente conocidos son usados, principalmente los relajantes musculares como la succinilcolina y el suxametonio.

Los aspectos hereditarios ya fueron descritos previamente.

Patogenia.- Aproximadamente el 75% de los casos reportados, presentan hipertonia generalizada de músculos esqueléticos con severidad variable.

El desarrollo o ausencia de la rigidez muscular depende de defectos genéticos individuales. Pero también hay que tomar en cuenta algunos factores como la administración previa de atropina, ejercicio reciente, niveles de magnesio bajo, dieta con fosfato alto o ingestión de anfetaminas. Factores todos ellos que tienen influencia.

Furniss.- (1972), describió después de haber revisado literatura dos grupos: a) un grupo de pacientes con anomalía típica hereditaria, cuya incidencia se manifiesta a temprana edad, sensibles al suxametonio y con anomalías en la membrana de la célula muscular y en su mitocondria. b) el segundo grupo presenta enfermedad esporádica, la membrana celular es normal y solo presenta alteraciones o defectos en la mitocondria.

La etiología de la hipertermia maligna continua siendo francamente desconocida para el Dr. Furniss.

La disminución en el contenido muscular de trifosfato de adenosina es un dato de laboratorio encontrado por Harrison y su grupo, en Cape Town, Sudafrica, quienes han logrado reproducir el síndrome en el laboratorio de investigación en cerdos de raza Landrace, bajo anestesia con Halothane y administración de succinilcolina.

Se ha mencionado que también el Dromuro de Pancuronio también actúa como disparador del síndrome en pacientes susceptibles. Lo anterior ha sido descrito por Chalmers-Tray en estudios efectuados en cerdos pequeños.

La hipertermia maligna condición determinada genéticamente, tiene una mortalidad del 60% en una publicación efectuada por el Dr. Larad y sus colaboradoras y además corroboraron el aumento de la creatinina fosfoquinasa en el suero.

Touss A. y Brucke H., describieron que los pacientes que han sido manejados con neuroleptanalgesia, es poco visto el síndrome y que los que tienen daño muscular esquelético se les considere como posibles candidatos a desarrollar el síndrome.

Dentro de los cambios enzimáticos más frecuentemente reportados, tenemos elevación de la CPK, GOT, GPT, LDH. Las biopsias musculares re-

portan necrosis en 30 de 50 casos estudiados. Tambien se notaron los límites de las mitocondrias irregulares. Dichos estudios fueron efectuados por el Dr. Zinganne II K.

Se piensa que las contracciones musculares son debidas a las altas concentraciones de calcio en el mioplasma, debido a cambios metabólicos en el reticulosarcoplásmico.

Otros autores piensan que la elevación de calcio dentro de las células se supone por tener varios efectos desfavorables como si fuese un transporte electrónico desacoplado a la fosforilación oxidativa, disminuyendo la formación de ATP, mientras que el electrón transformado continúa en el máximo de aceleración consumiéndose grandes cantidades de oxígeno y formación excesiva de CO₂, con un desnivel entre producción y consumo de ATP, con insuficiente energía para el transporte de la membrana celular; saliendo el potasio, la mioglobina, enzimas y fosfatos fuera de la célula, bajando este ión del líquido intracelular, resultan de una tetania en la bioquímica de la contracción, siendo mayor la cantidad de partículas que entran a la célula con penetración de agua subsecuente; el potasio liberado es rapidamente excretado con hipocalcemia resultante.

El metabolismo basal incrementado desproporcionalmente aumenta el consumo de oxígeno, se provoca aumento de catabolitos ácidos logicamente lo que significa producción de acidosis e hipoxia que se traduce en edema cerebral y pulmonar intersticial. Otro factor productor de acidosis es la hipoventilación. Otros trastornos fisiológicos que nos faltan enumerar y que se producen en caso de hipertermia profunda son: hipovolemia, deshidratación, hipotensión, daño tisular irreversible, la hipotensión es asociada a una disminución de la perfusión tisular con probable aumento de la acidosis en los tejidos. La hipovolemia ocurre secundariamente a la pérdida de líquidos por medio del pulmón y la piel mayormente. La hipoxia viene como resultado de múltiples factores como son: a) bloqueos y atelectasias pulmonares que no permiten el intercambio de gases adecuadamente b) hipoventilación, la hipoxia resulta en los tejidos de una baja tensión de oxígeno y de una hipoventilación trayendo una disminución en la perfusión.

La participación deteriorante del miocardio es importante en la aparición de hipoxia, acidosis o desequilibrio ácido-base y electrolítico, comprometiéndose aún mas la función del corazón, apareciendo las

arritmias que son anomalías clínicas tempranas y frecuentes de ver en este síndrome.

La hemólisis y el desarrollo de coagulopatías de consumo se presentan en los casos severos, pudiendo suceder por defecto de las plaquetas o de los eritrocitos, como factor primaria o secundaria de la fiebre. La hemoglobina y la mioglobina tapan los túbulos renales causando una insuficiencia renal aguda, demostrado por Morris J. Nicholson.

La neuroleptoanalgesia resulta magnífica para el manejo de pacientes con predisposición a éste problema, según lo demostró Locker, pues el haloperidol se refiere que reduce la permeabilidad de la membrana celular, reduciendo la contractilidad, al no dejar pasar el calcio al citoplasma; igual pasa con los anestésicos locales como la procaina, tetracaina que serían los ideales en éste tipo de pacientes.

Aún no hay la seguridad en el uso de la Ketamina aunque ya ha sido probada en pacientes con antecedentes de hipertermia maligna.

Solomons y Kyera que han efectuado estudios al respecto dicen, que los cambios en los niveles del magnesio son importantes ya que pueden disminuir la fosfocreatinaasa dando como resultado una disminución de la glucólisis, aumento de ATP, disminución de la actividad contractil.

Harrison y sus colaboradores han reportado que la administración de sulfato de magnesio en cerdos con hipertermia maligna al parecer les ayuda para que no fallecieran, cosa que en los humanos no ha sido reportado.

Manifestaciones Clínicas.- Reahton en 1972 describió la presencia de hipertonicidad que ocurre inmediatamente des pues de la administración de suxametonio. Algunos otros síntomas no específicos tales como arritmias (taquicardia particularmente), taquipnea, hiperpnea, diaforesis y cianosis y desde luego el incremento rápido de la temperatura corporal.

Denborough habla de la rigidez muscular resisten a la administración de relajantes, respuesta anormal a la succinilcolina con fasciculaciones exageradas y contracción muscular sostenida. La elevación rápida de la temperatura es de uno a dos grados por hora.

A menudo la primera manifestación despues de la administración del agente anestésico y del relajante, es la presencia de rigidez que ocurre en las dos terceras partes de los casos reportados.

Wilson reporta que un 72% de 40 pacientes que recibieron succinilcolina, desarrollaron un aumento del tono muscular al grado de llegar a las fasciculaciones. Stephan reporta 4 de 12 casos que respondieron anormalmente a la succinilcolina y un tercer caso respondió con espasticidad rigidez y convulsiones. La rigidez y espasticidad se ha considerado de los mas graves y las convulsiones se presentan en pacientes que han llegado al extremo de la hipertermia. La polipnea de estos pacientes se hace aparente cuando ellos respiran por si solos.

Las condiciones físicas de los pacientes antes de presentar el síndrome son muy buenas y escasos antecedentes positivos. La acidosis metabólica y respiratoria que están constantes a cambios con relación al oxígeno arterial; estos casos han sido controlados con hiperventilación y mezclas ricas de oxígeno.

Roy D. Wilson describe cambios cardiovasculares y disnea principalmente. Las convulsiones que generalmente se presentan en el extremo del síndrome y que al estar presentes son indicadores de mal pronóstico.

Con relativa frecuencia entre los 90 y 150 minutos de haberse iniciado la anestesia el enfermo presenta signos como piel caliente, diaforesis inicial, taquicardia, calentamiento de la canastilla de la calsonada y temperatura corporal que oscila entre los 39 a 43 grados centígrados.

En muchas ocasiones las condiciones anteriores no son reconocidas tempranamente hasta que la temperatura llega a una elevación extrema en la que los cambios fisiopatológicos se desarrollan a una velocidad acelerada con una depresión circulatoria profunda y daño irreversible del sistema nervioso central, que culmina en un gran número de casos reportados con la muerte.

Se presenta hipotensión arterial por disminución del retorno venoso, lo cual va en detrimento importante del gasto cardiaco para terminar con un estado de choque irreversible.

Cabe también plantear una interrogante sobre los trastornos por coagulación de proteínas, difícil de determinar, sin embargo se supone a una temperatura de 43 grados centígrados.

Ha sido también descrita hemodialisis y la coagulopatía de consumo como complicación agregada al síndrome puede suceder por defecto en las plaquetas o eritrocitos.

Los principales signos de peligro durante una intervención quirúrgica

glos son: a) diaforesis b) hipertermia en la piel c) calor en el ca-
nister d) bradicardia e hipotensi6n.

Factores Desencadenantes.- (1) disminuci6n del ATP por: a) inhi-
bici6n de la respiraci6n en las mitocondrias (Fink y Kenny, 1968); ---
alteraciones en la fosforilaci6n oxidativa y c) liberaci6n de energia-
por una via no fosforilada (Uhalloner, 1972).

(2).-Factores gen6ticos (Britt, B. A. y Kalow) y (3) da~o hipota-
l6mico.

Manejo Terap6utico.- La importancia de 6ste s6ndrome es su r6pido-
reconocimiento para efectuar su adecuado manejo dado el indice de morta-
lidad tan elevado que representa.

Es importante que el anestesi6logo defina prioridad para la anes-
tesia cuyas etapas 6l manejara en el tratamiento de 6ste s6ndrome. A --
continuaci6n se da a conocer un esquema terap6utico.

Tabla I

- 1.- Suspender la anestesia
- 2.- Administrar oxigeno 100 %
- 3.- Hiperventilaci6n
- 4.- Corregir la acidosis
- 5.- Tratar la hiperkalemia
- 6.- Enfriamiento
- 7.- Terapia con procainamida
- 8.- Mantener drenaje de orina
- 9.- Regimen planeado

La primera cosa que debe hacer el anestesi6logo es cambiar los ---
agentes de inhalaci6n.

El siguiente paso es administrar oxigeno 100 % al paciente. Los --
primeros signos de 6ste s6ndrome en animales experimentales, y tambien
en humanos, es una desaturaci6n venosa marcada.

Dado que la acidosis respiratoria es un componente marcado de la -
hipertermia maligna, la hiperventilaci6n debe ser instituida. Los regis-
tros de la PCO2 han estado en el promedio de 100 Por o mayor durante el
s6ndrome.

Una parte esencial de la terapia es asegurar el monitoreo adecua-
do del paciente, esto incluye los parametros siguientes.

Tabla II

- 1.- Electrocardiografía
- 2.- Monitor de temperatura
- 3.- Cateterización (sonda de Foley)
- 4.- Cateter arterial
- 5.- Presión Venosa Central

Una vez que el diagnóstico de hipertermia maligna se ha hecho y -- el anestesiólogo ha reportado el Ph sanguíneo inicial y la PCO₂ se administrará bicarbonato de sodio a dosis apropiadas. Si el anestesiólogo -- ha hecho un diagnóstico clínico del síndrome y la determinación de gases arteriales no han sido tomadas, quizás sea razonable como dosis inicial administrar 132.9 Meq de bicarbonato de sodio I.V. 3 ampulas , a -- un paciente de 70 Kg. Para un niño, 2 Meq/Kg de peso deberá ser la dosis apropiada inicial. La administración de bicarbonato de sodio dependerá si el síndrome continúa con aumento de fiebre, arritmias, o deterioro del estado cardiovascular.

La administración de bicarbonato de sodio es también el método -- más efectivo y rápido para disminuir los niveles de potasio plasmático. Desde que los niveles de potasio plasmático también quise suada fibrilación ventricular y el paro cardíaco ocurra. El uso de bicarbonato de sodio en el desarrollo de las arritmias ventriculares durante el síndrome tiene importancia clínica.

En los niños, la superficie fría con hielo ha demostrado ser uniformemente aceptable en los reportes por Digby Leigh y su grupo. En -- los adultos el enfriamiento más rápido es necesario como se esquematiza en la tabla siguiente.

Tabla III

- 1.- Institución temprana
Hielo y solución salina helada
- 3.- Vías
I.V. ,Gástrica, Rectal, Incisional
Extracorporal: Suspender cuando la temperatura disminuya abajo de 101 grados F. Restaurar si la temperatura aumenta.

La rápida administración de solución salina helada (1000 ml en -- 10 minutos con duración de 30 minutos), han demostrado que ayudará en la disminución de la curva de la temperatura.

Es importante poner atención y mantener un alto flujo urinario debido a la mioglobinemia la cual quizá se precipita en estos casos llevando a un daño renal.

Para asegurarse un flujo urinario alto deberán administrarse Manitol y Lasix para proveer un flujo urinario mínimo de 2 ml/Kg/hora.

Se sugiere prudentemente administrar una dextrosa al 20 % en bolos acompañados por 10 U. de Insulina simple. La dextrosa provee de energía y la insulina, transfiere el azúcar a las células donde ésta puede ser utilizada. La eficacia de esto no ha sido establecida, pero en vista de las tremendas cadenas metabólicas en todo el organismo parece como un procedimiento razonable.

Britt ha insistido en la importancia de la intervención temprana con terapia con drogas. El uso de procainamida lleva a un tratamiento de arritmias ventriculares en éste síndrome. Se sugirió la utilización del hidroclorehidrato de procaina. El único problema de su uso es debido a la dosis recomendada en los sujetos de 70 Kg. es más que el doble de la dosis tóxica de la droga. La dosis inicial I.V. de hidroclorehidrato de procaina deberá ser de 30-40 Mg/Kg seguida de infusión I.V. de 0.2 Mg/Kg/ minuto.

Es imperativo que el Isuprel sea administrado simultáneamente debido a la marcada depresión cardiovascular de este nivel de hidroclorehidrato de procaina. A pesar del uso de Isuprel han sido reportados muertes por hipotensión intratable seguida de la administración de hidroclorehidrato de procaina.

Para el anestesiólogo y el cirujano quienes no cuentan con un equipo útil de Bypass ha sido recomendado la procainamida por Strobel, parece hasta el momento la terapia farmacológica más aceptable. Se sugiere una infusión I.V. de 1 Gm en 500 ml. Este agente no ha sido asociado con marcada depresión cardíaca encontradas con la administración de grandes dosis de hidroclorehidrato de procaina.

Un nuevo agente terapéutico, el Dantrolene de Sodio aparece en el horizonte. Esta droga es un derivado de la Hidantoína la cual hasta el presente es útil para administración oral solamente, y es usada para disminuir la espasticidad en los pacientes que sufren de éste problema. Estudios han mostrado que el mecanismo de acción es la inhibición de los mecanismos de contracción muscular dentro de la célula. Aunque ha sido establecido que esto es específicamente producido por la inhibición

ón de la liberación de calcio de la célula muscular, hasta la fecha — este no es completamente cierto. Los estudios han mostrado que el potencial eléctrico de membrana no cambia y que la droga no es afectada por los relajantes no despolarizantes. Luego entonces la acción no es en la unión neuromuscular.

El Dantrolene es recomendado a la dosis de 10 Mg/Kg I.V. dosis que esta asociada con un incremento ligero en la presión arterial y pulso.

Dado que es un derivado de la Hidantoína, es difícil que se disuelva por lo cual el Dantrolene Sódico puede ser disuelto por los siguientes procedimientos.

300 Mg	Dantrolene Sódico
26.64 Mg	Manitol
48 Mg	Na OH
agregar	Agua destilada para 600 Ml.

Disolver el manitol primero seguido de Na OH. El Dantrolene es agregado a la solución. Esto lleva 30 a 40 minutos, para disolverse, se necesita agitarlo intensamente.

Las complicaciones tardías de la hipertermia maligna se describen en la tabla siguiente.

Tabla IV

- 1.- Coagulopatía de consumo
- 2.- Daño renal
- 3.- Hipotermia inadvertida
- 4.- Edema pulmonar
- 5.- Hiperkalemia
- 6.- Necrosis muscular
- 7.- Secuela neurológica

La coagulopatía por consumo se asocia frecuentemente con una cesación de la fiebre, la literatura reporta que esto ha respondido con la buena terapia a base de heparina, y quizá sea tratada por la administración de plasma fresco criofiltrado.

El edema pulmonar también ha sido reportado, generalmente siguiendo a un paro cardíaco, en el auge del síndrome.

La hiperkalemia ha sido reportada posteriormente a éste síndrome— Los niveles de potasio en plasma caen precipitadamente con el retorno a la normalidad de la temperatura y en la estabilización del paciente. — Cerca de las siguientes 24 hs. el paciente es extremadamente sensi —

ble a la administración de potasio iatrogenico y esto debería llevarse a cabo solamente si se desarrolla arritmia cardiaca. Los niveles plasmáticos de 2 Meq/ litro son comunes, y es tan grande que no ocurren alteraciones en el electrocardiograma, esto no debería ser tratado.

La necrosis muscular resultante de hipoxia y acidosis no es común, y la secuela neurológica parapléjica y descebración quizá también ocurran.

R E F E R E N C I A S B I B L I O G R A F I C A S

- 1.- Ryan, J. F. y Papper, E. N. : Malignant Fever during anesthesia. *Anesth.* 32:196 1970.
- 2.- Denborough, M.A y col. : Anesthetic deaths in family. *Brit. J. Anaesth.* 34: 395 1962.
- 3.- Harrison, G. G. Sanders, S. J. y col, Malignant hiperpirexia and -- method for it prediction. *Brit. J. Anaesth* 41:844, 1969.
- 4.- Wilson R. D., Traber D. L Malignant hiperpirexia. A reexamination,- *Sotj, M. J.* 64:411-414, April, 1971.
- 5.- Lared D.E., Rice C.P. col. Malignant hperthermia : A study of an - affected family. *Br. J. Anaesth.*, 44: 93-96, January, 1972.
- 6.- R₂lton J. E., Estward D. J., col. Malignant hiperpirexia: A terape- utic and investigative regimen . *Cand. Anaesth.* *Soc. J.*, 19: 200-202, March , 1972.
- 7.- Toisa A., and Bruok H., Malignant hyperthermia with muscular rigy-- dity during anaesthesia. *Anaesthesieth*, 20: 212- 315. August. 1971.
- 8.- Harrison G. G., Anaesthetic-Induced Malignant hyperpirexia: A Su-- ggested Methods of Treatment . *Brit. Med., J.*, 3: 454-456, August.- 1971.
- 9.- Sage R. E., Hall R. J., Severe fibrinilysis in fatal Malignant hi- pperpirexia., *Med.J.* August., 1:255-257., April 8, 1972.
- 10.-Zinganell K. ana Faud R. Suchennirth, Enzyme changes myoglobinuria- and muscular necrosisfollowing malignant hiperpirexia. *A. Prakt.,- Anaesth.* 7: 161-167, June, 1972.
- 11.-Berman, M. G., and Kench, J. E. Biochemical features of Malignant - hiperthermia, 1st end., p. 267. Springfield, Illinois: Thomas .1972.
- 12.-King , J. O., Denborough ,M. A. and Zepf, P. M., inheritance of Ma- lignant hyperpyrexia. *Lancet*, 1, 365, 1972.
- 13.-Isaacs, H., and Barlow, M. B., Malignant hyperpyrexia during ana - esthesia posible asociación with subclinical myopathy. *Brit., M. J.* L., 275 1970.
- 14.-Relton J. E. S., Britt and Stward D. J., Malignant Hiperpyrexia. *Brit. J. Anaesth* 45 269. 1973.
- 15.-Morris J. Nicholson et al . Malignant hyperpyrexia, Anesthesia and - Analgesia . 50, 6 1104-1112., Nov-Dec. 1971.
- 16.-Barlow and Isaacs H., Malignant hyperpyrexial deaths in a family. *Brit. J. anaesth.* 42, 1972. 1972.

- 17.-Britt., B. A. (1972) Prevention of malignant hyperthermia.
International; Symposium on Malignant hyperthermia, 1st Edn., ---
p 451 Springfield, Illinois; Thomas.
- 18.-Furisa, P. The Aetiology of Malignant Hyperpyrexia.
Proc. roy. Soc. Med. 63. 216 1971.
- 19.-Zsigmond, E. K. and Starkwather, J. H. Genetic anomaly of muscle --
CPK in a family with malignant hyperpyrexia, IV European congress --
of Anesthesiology, Prague, Sep 4, 1970.
- 20.-Morris J. Nicholson M. D. B. Al Hipertermia Maligna con anestesia--
general subsecuente sin novedad, Anestesia and Analgesia 50, No. 6
1104-1112, 1971.
- 21.-Gordo N. W. Wyant. Hyperpyrexia Malignant., Surgery, March., 71.,--
No. 3.,473., 1972.
- 22.-Kalow, W., Britt, B. A., Terrau, M. E., and Haist, C. Metabolic ---
error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperther-
mia. Lancet, 2, 895., 1970.
- 23.-Edwards G. D., Brit. Fatal hiperpirexia following the use of pancu-
ronium bromide in the pig. Brit. J. Anaesth.,44: 91-92, January, --
1973.