

# Experiencia en el tratamiento anestésico de los pacientes afectados de osteogénesis imperfecta

W. Engel Espinosa<sup>1</sup>, B. Arrázola Cabrera<sup>1</sup>, P. Peralta Rodríguez<sup>1</sup>, M. C. Fernández Izquierdo<sup>1</sup>, C. García Molina<sup>2</sup>, E. Ortigosa Solórzano<sup>3</sup>

*Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.*

## Anesthetic treatment of patients with osteogenesis imperfecta

### Abstract

**Background and objective:** Although the prevalence of osteogenesis imperfecta is low, the effect of this hereditary disease on patients' quality of life is considerable. We report our experience in the perioperative management of patients with this condition in our hospital. **Patients and methods:** Retrospective study describing the interventions on patients with this disease in our hospital from 1991 to 2009. We analyzed demographic data, disease variants, concomitant disorders, surgical procedures, type of anesthesia, and intraoperative and postoperative complications. **Results:** From 1991 to 2009, 105 procedures were performed on 29 patients (ages 1 to 25 years) with osteogenesis imperfecta (37.9% women and 62.1% men). The most common type of osteogenesis imperfecta was type III (65.5%). Most patients (93%) had no associated diseases. Two patients were allergic to latex. No complications occurred in 62% of interventions. Reported complications during surgery were 1 case of non-malignant hyperthermia and 1 contralateral femur fracture. **Conclusions:** The prevalence of osteogenesis imperfecta is low. Treatment requires a multidisciplinary approach, in which appropriate perioperative management must be based on a proper understanding of the skeletal and extraskeletal abnormalities associated with this disease.

**Keywords:** *Osteogenesis imperfecta. Systemic comorbidity. Bisphosphonates. Airway management. Hyperthermia. Hemorrhagic diathesis. Postoperative pain.*

### Resumen

**Objetivos:** La osteogénesis imperfecta es una enfermedad hereditaria con una baja prevalencia, pero gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Se presenta la experiencia en el manejo perioperatorio de estos pacientes en nuestro hospital. **Pacientes y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de las intervenciones realizadas en nuestro centro durante los años 1991 a 2009, en los pacientes con esta enfermedad. Se analizan los datos demográficos, variante de la enfermedad, alteraciones asociadas, procedimientos quirúrgicos, tipo de anestesia y complicaciones intraoperatorias y postoperatorias. **Resultados:** Desde el año 1991 hasta el 2009 se han realizado un total de 105 intervenciones en 29 pacientes con osteogénesis imperfecta (37,9% mujeres, 62,1% varones), con una edad que oscila entre 1 a 25 años. El tipo más frecuente de osteogénesis imperfecta fue el tipo III (65,5%). El 93% de los pacientes no presentaron enfermedades asociadas. Dos pacientes eran alérgicos al látex. El 62% de las intervenciones transcurrieron sin complicaciones. Se registró un caso de hipertermia no maligna y una fractura de fémur contralateral en el quirófano. **Conclusiones:** La osteogénesis imperfecta es una enfermedad de baja prevalencia que precisa un tratamiento multidisciplinar. Es necesario un adecuado conocimiento de las alteraciones tanto esqueléticas como extraesqueléticas de esta enfermedad para un correcto tratamiento perioperatorio.

**Palabras clave:** *Osteogénesis imperfecta. Comorbilidad sistémica. Bifosfonatos. Manejo vía aérea. Hipertermia. Diátesis hemorrágica. Dolor postoperatorio.*

## INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta es una alteración hereditaria del tejido conjuntivo que afecta a la formación del hueso, y se caracteriza por fragilidad ósea y masa ósea baja. Su incidencia es de 1/20.000 nacimientos y las formas más graves se presentan en 1/50.000 nacidos. La clasificación de Sillence la divide en 4 grupos según su gravedad. Esta clasificación ha sido recientemente revisada y ampliada (Tabla 1).

Además de su efecto principal en el sistema esquelético, las alteraciones en el tejido conjuntivo pueden afectar a estructuras extraesqueléticas, como el sistema cardiovascular (SCV), esclera, oído interno y medio, sistema nervioso central (SNC) y dientes. Esta afectación sistémica explica la complejidad del tratamiento perioperatorio de estos pacientes.

No existe un tratamiento específico para la enfermedad subyacente, sin embargo existen diversas terapias que pueden mejorar la calidad de vida, lo que implica un trata-

<sup>1</sup>Médico Residente. <sup>2</sup>Jefe de Sección. <sup>3</sup>FEA.

Aceptado para su publicación en febrero de 2011.

**Correspondencia:** P. Peralta Rodríguez. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario de Getafe. Carretera de Toledo, km 12,500. 28905 Getafe (Madrid). E-mail: patricia.peralta.rodriguez@hotmail.com

**Tabla 1**  
Clasificación de Sillence\* modificada\*\*

| Tipo | Gravedad clínica                  | Características típicas  | Mutaciones asociadas                     | Herencia          |
|------|-----------------------------------|--|--|-------------------|
| I    | Leve no deformante                | Altura normal o talla baja leve; esclera azul; no hay dentinogénesis imperfecta.   | Codón prematuro de terminación en COLIA1 | AD                |
| II   | Letal perinatal                   | Múltiples fracturas de costillas al nacimiento; deformidades significativas; huesos largos anchos; baja densidad radiológica de los huesos del cráneo; esclera oscura. | Sustitución en COLIA1 o COLIA2           | AD (raramente AR) |
| III  | Serveramente deformante           | Talla muy baja; cara triangular; escoliosis severa; esclera grisácea; dentinogénesis imperfecta  | Sustitución en COLIA1 o COLIA2           | AD                |
| IV   | Moderadamente deformante          | Talla baja moderada; escoliosis leve a moderada; esclera blanca o grisácea; dentinogénesis imperfecta  | Sustitución en COLIA1 o COLIA2           | AD                |
| V    | Moderadamente deformante          | Talla baja leve a moderada; luxación de la cabeza radial; membrana interósea calcificada; esclera blanca; dentinogénesis imperfecta                                    | Desconocido                              | AD                |
| VI   | Moderada a severamente deformante | Talla baja moderada; escoliosis; acumulación de osteoide en tejido óseo; esclera blanca; no dentinogénesis imperfecta  | Desconocido                              | AR                |
| VII  | Moderadamente deformante          | Talla baja leve; húmero y fémur corto; coxa vara; esclera blanca; no dentinogénesis imperfecta   | Expresión hipomórfica de CRTAP           | AR                |

AD: autonómico dominante. AR: autonómico recesivo. \*\*Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet.* 1979;16:101-6. \*Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur J Med Genet.* 2010;53:1-5.

miento multidisciplinario, fisioterapia y rehabilitación, procedimientos quirúrgicos preventivos para evitar deformidades, uso de bifosfonatos para fortalecer los huesos y reducir el dolor crónico que suelen padecer estos pacientes.

El presente trabajo tiene como objetivo analizar las intervenciones quirúrgicas en pacientes diagnosticados de osteogénesis imperfecta (OI) en nuestro centro desde el año 1991 hasta 2009, determinar la incidencia de complicaciones anestésicas y perioperatorias y revisar la literatura existente hasta la fecha.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo revisando las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de OI y sometidos a intervenciones ortopédicas y traumatológicas entre los años 1991 y 2009.

Se revisaron las siguientes variables: edad en el momento de la intervención, sexo, tipo de OI según la clasificación de Sillence (I-IV), enfermedades asociadas, número de intervenciones de cada paciente, tipo de cirugía a la que fueron sometidos y número de osteotomías, tratamiento previo con bifosfonatos, complicaciones intra y postoperatorias, número de concentrados de hematíes transfundidos, uso de ácido tranexámico, técnica anestésica utilizada (intravenosa/balanceada) y valores de hemoglobina pre y postquirúrgicos (g/dl).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS Statistics 17.0 (WinWrap Basic, Polar Engineering and Consulting, Chicago, EEUU) Se obtuvieron los valores de media, mediana y moda para cada variable cuantitativa y las frecuencias para cada variable cualitativa.

El preoperatorio consistió en historia clínica y exploración, hemograma, pruebas de coagulación y bioquímica (glucemia, iones, creatinina) ampliándose con electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax, ecocardiograma o radiografía de la unión craneovertebral si la exploración previa hacía sospechar alteración asociada.

Se preparó de forma sistemática el quirófano libre de látex dada la alta probabilidad de sensibilización de estos pacientes. La monitorización consistió en ECG, presión arterial no invasiva (PANI), saturación arterial periférica de oxígeno, capnografía, temperatura esofágica y en caso de cirugía ortopédica mayor presión arterial invasiva (PAI), presión venosa central (PVC) y diuresis horaria.

Todas las intervenciones se realizaron con anestesia general, bien balanceada con oxígeno/aire/sevoflurano, bien intravenosa con propofol (TIVA). En ambos casos la analgesia intraoperatoria fue con fentanilo. Se utilizó como bloqueante neuromuscular para la intubación, previa ventilación con mascarilla facial y laringoscopia exploradora, cisatracurio en dosis única. En ningún caso se precisó realizar decurarización. No se utilizó atropina de forma habitual.

A partir del año 2007 comenzamos a utilizar ácido tranexámico, con la siguiente dosis: bolo de 15 mg/kg en 15-20 minutos diluido en suero fisiológico, seguido de una infusión continua a 2 mg/kg/h.

En el postoperatorio inmediato durante la estancia en la Unidad de Recuperación Anestésica (URPA) se analizó el dolor mediante la escala analógica visual en los pacientes más mayores o la escala observacional, llanto en los más pequeños, además se recogieron los datos de transfusión, diuresis, temperatura, tratamiento del dolor, náuseas y vómitos. El tratamiento del dolor empleado en la URPA fue el metamizol, el paracetamol y como rescate el cloruro mórfico.

## RESULTADOS

Analizamos un total de 105 intervenciones en 29 pacientes con OI (37,9% mujeres, 62,1% varones), con edades entre 1 y 25 años (moda 2, media 3,9, mediana 2, DE 9,1). El tipo de OI más frecuente fue el III, 19 pacientes (65,5%), seguido del tipo I y IV con 5 pacientes cada uno (17,2%). El 93% de nuestros pacientes no presentaban ninguna alteración asociada documentada. De los restantes 2 eran alérgicos al látex (6,9%).

La media de intervenciones realizadas por paciente fue de tres, de las cuales las más frecuentes fueron las osteosíntesis intramedular de fémur y tibia con osteotomías múltiples (97%). En ocho casos (7,6%) la cirugía fue en más de un hueso largo. Hubo dos casos de correcciones de escoliosis severa (6,8%).

Todas las intervenciones se realizaron con anestesia general. El 72% anestesia balanceada, con sevoflurano, fentanilo y el 17% intravenosa con propofol más fentanilo. En el 93,1% se llevó a cabo una intubación orotraqueal y el en 6,8% (2 casos) de mascarilla laríngea. No se presentó ningún caso de intubación difícil.

El 62% de las intervenciones quirúrgicas transcurrieron sin complicaciones, se precisó transfusión intraoperatoria en el 13,7% (4 pacientes) y en el 24,1% (7 pacientes) durante el postoperatorio, aceptando hemoglobina final de 8 g/dl. La media de concentrados de hematíes transfundidos fue de una unidad.

Registramos un caso (3,4%) de hipertermia no maligna, alcanzando los 39 grados, que obligó a interrumpir la intervención. La hipertermia cedió con medidas físicas y antitérmicos en el postoperatorio inmediato.

Como complicación aislada hubo una fractura de fémur contralateral al trasladar al paciente de la mesa de quirófano a su cama.

Durante el postoperatorio inmediato en la URPA la complicación más destacable fue el dolor (48,27%), que fue tratado con AINES y cloruro mórfico en perfusión continua y NCA.

## DISCUSIÓN

La mayor prevalencia del tipo III coincidió con los datos de la literatura revisada. La OI es una enfermedad rara, cuya principal manifestación es un aumento de la susceptibilidad a las fracturas, que sufren lesiones óseas incluso sin traumatismos. Presentamos el manejo en 105 intervenciones en 29 pacientes practicadas en nuestro centro durante 18 años. Comparada con la literatura disponible, es la serie de Hall<sup>1</sup> la que más se asemeja a nuestra casuística con 266 casos.

La mayor parte de casos está relacionada con una alteración autosómica dominante<sup>2,3</sup>, aunque se han descrito casos de herencia recesiva e incluso de mutación espontánea<sup>2</sup>. El defecto genético resulta en la sustitución del aminoácido glicina en la cadena del colágeno tipo I, interfiriendo en la estructura helicoidal normal de dicha molécula, componente principal de la piel y huesos<sup>2</sup>. Esta interferencia en la síntesis del colágeno tipo I explica la triada clásica de esta enfermedad: facilidad para las fracturas, escleróticas azules y sordera. El diagnóstico se confirma al demostrar la alteración de la síntesis del colágeno en los fibroblastos cultivados<sup>2</sup>.

El tratamiento de esta enfermedad se basa en tres líneas. Por una parte la terapia física y rehabilitadora, por otra intervenciones quirúrgicas para corrección, prevención y tratamiento de fracturas y deformidades; y por último el tratamiento farmacológico con bifosfonatos.

La utilización de bifosfonatos para el tratamiento se inició en 1987 con los primeros estudios de Devogelaer<sup>4</sup>. Posteriores trabajos han demostrado la mejoría en la calidad de vida de los pacientes con este tratamiento al disminuir el dolor, la incidencia de las fracturas y mejorar la movilidad<sup>1</sup>. Son compuestos nitrogenados (pamidronato, alendronato, ibandronato, entre otros) que inhiben la actividad osteoclástica del hueso, que disminuyen la remodelación ósea y aumentan la densidad mineral<sup>5,6</sup>. El más empleado en la actualidad es el pamidronato, de uso intravenoso tanto en niños como en adultos. Varios estudios han demostrado que el tratamiento precoz mejora el pronóstico de estos pacientes<sup>7</sup>. Entre los efectos secundarios más frecuentes de este tratamiento se encuentran el síndrome pseudogripal y unas molestias digestivas inespecíficas<sup>7</sup>. De los 29 pacientes recogidos en el presente estudio, 41,2% se encontraban en tratamiento con bifosfonatos por el pediatra. En el momento de las intervenciones los pacientes no referían ningún síntoma que pudiese considerarse ocasionado por este tratamiento. La buena evolución postoperatoria de estos pacientes podría estar relacionada en parte por un adecuado tratamiento con estos fármacos.

Entre las manifestaciones extraesqueléticas de esta enfermedad encontramos las alteraciones del tejido conectivo en el SCV, SNC, oído medio e interno, dientes y esclera. Varios estudios han manifestado la presencia de valvulopatías como principal manifestación de la OI en el SCV, siendo la insuficiencia aórtica la más frecuente, seguido de la insuficiencia y el prolapso valvular mitral<sup>8</sup>. El estudio de Hortop *et al.*<sup>9</sup>, que incluye a 109 pacientes, encuentra 4 (3,6%) con valvulopatía reconocida ecocardiográficamente (insuficiencia aórtica en 2 enfermos, estenosis aórtica en un enfermo y prolapso mitral en otro enfermo). En el estudio reciente de Bonilla<sup>8</sup> se compara los hallazgos ecocardiográficos encontrados en una muestra de pacientes con OI comparados con los de una muestra control. Encuentra una incidencia de valvulopatía similar a la de la población general. El prolapso mitral se encontró con una prevalencia del 4%, ligeramente mayor a la descrita en la literatura. Otra alteración relacionada con la OI es la dilatación de la raíz de la aorta. En el estudio de Hortop<sup>9</sup> se describe una incidencia del 12,1%. En la serie de casos de Bonilla<sup>8</sup> se encontró que los pacientes tienen una dimensión de raíz ajustada a la superficie corporal ligeramente mayor que los del grupo control, diferencia estadísticamente significativa. A pesar de ser una enfermedad no progresiva, se han descrito casos de disección aórtica y muerte en pacientes con OI<sup>10</sup>. Debido a la relativa baja incidencia de la patología valvular, similar a la de la población general, durante este estudio sólo se realizó estudios ecocardiográficos a aquellos pacientes cuya clínica fuera sugestiva de algún tipo de valvulopatía. De esta forma, tan sólo un caso de estenosis aórtica fue detectado durante este estudio.

Un aspecto importante desde el punto de vista preoperatorio es la incidencia de alteraciones hemorrágicas asociadas a esta enfermedad que oscila entre el 10 al 30%<sup>2,11</sup>. El colágeno defectuoso altera la interacción plaqueta-endothelium y produce un aumento de la fragilidad capilar, así como la afectación de la contracción de pequeños vasos después

de una lesión y la alteración de la agregación plaquetaria. También se ha visto una disminución del antígeno del factor VIII<sup>11,12</sup>. Debido a que estos defectos se relacionan principalmente con fragilidad capilar y alteraciones plaquetarias, los estudios de coagulación preoperatorios suelen ser normales. Teniendo en cuenta lo anterior, los pacientes del presente estudio fueron tratados con ácido tranexámico intraoperatorio para disminuir el riesgo de hemorragia y a pesar de que los estudios de coagulación eran normales. Esto puede explicar que el número de pacientes que necesitaron una transfusión sanguínea fuera del 13,7% intraoperatoriamente y 24,1% en el postoperatorio y que no se refleje ningún caso de hemorragia importante.

En cuanto a las alteraciones del SNC, está descrita la impresión basilar, problemas de la unión craneovertebral, que incluyen la subluxación atlantoaxoidea e hidrocefalia<sup>13</sup>. Entre los síntomas relacionados se han descrito: cefalea, alteraciones de los pares craneales inferiores, hiperreflexia, ataxia, nistagmo, entre otras. Ninguno de los pacientes de este estudio presentó síntomas neurológicos. La sordera es una manifestación que se detecta en un 30-60% de los casos, sobre todo en la OI de tipo I, pudiendo ser de conducción o neurosensorial.

En cuanto a las alteraciones metabólicas, la OI se ha relacionado con hipertermia y acidosis metabólica intraoperatoria. Se considera que a pesar de que existe una incidencia mayor de hipertermia perioperatoria en estos pacientes, ésta no se relaciona con la hipertermia maligna<sup>13</sup>. Porsborg *et al.*<sup>14</sup>, comunican el caso de un niño con OI con un cuadro de hipertermia, pero descartan el diagnóstico de la hipertermia maligna con un test de contracción *in vitro* negativo y ausencia de acidosis metabólica. El estudio de Ghert revisó el curso postoperatorio de 22 niños con OI y lo comparó con un grupo control en población pediátrica ortopédica. Los pacientes con OI tuvieron un aumento significativo de la respuesta febril al compararlos con los del grupo control y se relacionó con la magnitud de la cirugía y la pérdida de sangre sin evidencia de complicación infecciosa<sup>13</sup>. Se han postulado varias teorías para explicar este aumento de la temperatura, incluyendo una tasa metabólica aumentada. Se ha asociado con el uso de anticolinérgicos y anestésicos inhalatorios<sup>13</sup>. Durante las intervenciones quirúrgicas reflejadas en este estudio, se monitorizó la temperatura, no se usó manta de calor, así como tampoco atropina de forma rutinaria. En caso de que la temperatura del paciente alcanzase más de 37°C se conectaba una manta con aire frío como primera medida, y si esto fallaba se infundían líquidos intravenosos fríos.

La intubación de estos pacientes puede presentar problemas por varias causas entre ellas la dentinogénesis imperfecta, megalocefalia, macroglosia, cuello corto y limitación para la movilidad. Es necesaria una detallada exploración de la vía aérea preoperatoria, por otra parte no se recomienda el uso de succinilcolina por la posibilidad de fracturas. Entre los pacientes de este estudio, no se detectó ningún caso de dificultad en la intubación; sólo en dos casos se utilizó mascarilla laríngea sin complicaciones. En todos los casos se utilizó cisatracurio.

Esta enfermedad se asocia frecuentemente con cifose-

coliosis y otras deformidades torácicas como *pectus excavatum* y *carinatum*, así como múltiples fracturas costales que deforman el tórax. La escoliosis torácica puede condicionar una disminución de la capacidad vital, así como problemas para la ventilación mecánica. Entre los pacientes de este estudio destaca un caso de escoliosis torácica importante. A pesar de esta deformidad, no hubo problemas para la ventilación mecánica.

La anestesia general no es la única opción para los pacientes con OI, existen casos en la literatura en los que se utiliza anestesia regional, la mayoría de ellos en población obstétrica<sup>15</sup>. Por la potencial diátesis hemorrágica es conveniente asegurar pruebas de coagulación y de función plaquetaria normal. Debido a que la bibliografía disponible es escasa y que la experiencia de nuestro centro en el uso de técnicas locorreregionales en estos pacientes es limitada, todos los sujetos de este estudio fueron sometidos a anestesia general.

Una incidencia durante uno de las intervenciones, que es importante resaltar fue la fractura del fémur de un paciente al trasladarle de la mesa del quirófano a la cama posterior a la cirugía.

Los pacientes de OI sufrirán a lo largo de su vida a múltiples intervenciones quirúrgicas, por lo que el riesgo de desarrollar alergia al látex debe ser tomado en cuenta, preparando los quirófanos de manera adecuada<sup>16</sup>.

Así pues, la OI es una enfermedad de baja prevalencia que necesita un tratamiento multidisciplinario para lograr una verdadera mejora en la calidad de vida de estos pacientes. El papel del anestesiólogo es elemental tanto en el desarrollo de un estudio preoperatorio cuidadoso enfocado en descartar las alteraciones asociadas, así como en el tratamiento y cuidado intraoperatorio y postoperatorio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hall RMO, Henning RD, Brown TCK, Cole WG. Anaesthesia for children with osteogenesis imperfecta – a review covering 30 years and 266 anaesthetics. *Paediatr Anaesth.* 1992;2:115-21.
- Stynowick G, Tobias JD. Perioperative care of the patient with osteogenesis imperfecta. *Orthopedics.* 2007;30:1044-9.
- Antoniazzi F, Zamboni G, Lauriola S, Donadi L, Adami S, Tato L. Early bisphosphate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. *J Pediatr.* 2006;149:174-9.
- Devogelaer JP, Malghem J, Maldegue B, Nagant de Deuxchaisnes C. Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with APD in a child suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal Radiol.* 1987;16:360-3.
- Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev.* 1998;19:80-100.
- Van Beek ER, Cohen LH, Leroy IM, Ebetino FH, Löwik CWGM, Papapoulos SE. Differentiating the mechanisms of antiresorptive action of nitrogen containing bisphosphonates. *Bone.* 2003;33:805-11.
- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 1998;339:947-52.
- Bonilla Jiménez V, Saavedra Falero J, Alberca Vela MT, Díaz Guardiola P, Iglesias Bolaño P, Pavón I. Alteraciones cardíacas en la osteogénesis imperfecta. Estudio ecocardiográfico de casos y controles. *Med Clin (Barc).* 2010;135:681-4.
- Hortop J, Tspouras P, Hanley JA, Maron BJ, Shapiro JR. Cardiovascular involvement in osteogenesis imperfecta. *Circulation.* 1986;73:54-61.

10. Isotalo PA, Guindi MM, Bedard P, Brais MP, Veinot JP. Aortic dissection: a rare complications of osteogenesis imperfecta. *Can J Cardiol.* 1999;15:1139-42.
11. Edge G, Okafor B, Fennelly ME, Runsford AP. An unusual manifestation of bleeding diathesis in a patient with osteogenesis imperfecta. *Eur J Anaesthesiol.* 1997;14:215-9.
12. Sperry K. Fatal intraoperative hemorrhage during spinal fusion surgery for osteogenesis imperfecta. *Am J Forensic Med Pathol.* 1989;10:54-9.
13. Ghert M, Allen B, Davids J, Stasikelis P, Nicholas D. Increased postoperative febrile response in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthopaed.* 2003;23:261-4.
14. Porsborg P, Astrup G, Bendixen D, Lund AM, Ording M. Osteogenesis imperfecta and malignant hyperthermia. Is there a relationship? *Anaesthesia.* 1996;51:863-5.
15. Nakamura M, Yone K, Yamaura I, Ryoki Y, Okano N, Higo M, et al. Treatment of craniocervical spine lesion with FALTA TEXTO.
16. Sánchez-Ródenas L, Sánchez Ortega JL. Anafilaxia intraoperatoria en un paciente con sensibilización al latex desconocida. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2005;52:101-4.