



Revista Chilena de Cirugía

ISSN: 0379-3893

editor@cirujanosdechile.cl

Sociedad de Cirujanos de Chile
Chile

CORVETTO A, MARCIA; HEIDER M., ROSE; CAVALLIERI B., SILVANA

Hipertermia maligna: ¿cómo estar preparados?

Revista Chilena de Cirugía, vol. 65, núm. 3, junio-, 2013, pp. 279-284

Sociedad de Cirujanos de Chile

Santiago, Chile

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=345531960015>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Hipertermia maligna: ¿cómo estar preparados?*

Drs. MARCIA CORVETTO A.¹, ROSE HEIDER M.¹, SILVANA CAVALLIERI B.²

¹ División de Anestesiología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

² Departamento de Anestesiología, Clínica Las Condes. Departamento Anestesiología, Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

Abstract

Malignant hyperthermia: how to be prepared?

Malignant hyperthermia is an autosomal dominant genetic disease that affects the skeletal muscle. Specifically corresponds to a hypermetabolic response against triggering agents such as halogenated gases and the muscle relaxant succinylcholine. Because MH is a potentially fatal disease and occurs unexpectedly during a surgery, it is important to establish how should be the perioperative management of these patients. The aim of this review is to present the current knowledge about the incidence, pathophysiology and triggers of malignant hyperthermia in addition to concepts for the safe management of these patients.

Key words: Malignant hyperthermia, susceptible, diagnosis.

Resumen

La hipertermia maligna es una enfermedad genética autosómica dominante que afecta al músculo esquelético. Específicamente corresponde a una respuesta hipermetabólica frente a agentes gatillantes como los gases halogenados y el relajante muscular succinilcolina. Debido a que la HM es una enfermedad potencialmente letal e inesperada, que ocurre durante una cirugía, es importante establecer claramente como debe ser el manejo perioperatorio de estos pacientes. El objetivo de esta revisión es presentar los conocimientos actuales sobre la incidencia, fisiopatología y factores desencadenantes de la hipertermia maligna, además de conceptos para el manejo seguro de estos pacientes.

Palabras claves: Hipertermia maligna, susceptibles, diagnóstico.

Generalidades

Definición

La hipertermia maligna (HM) es una enfermedad genética autosómica dominante que afecta al músculo esquelético. Específicamente corresponde a una respuesta hipermetabólica frente a agentes gatillantes

como los gases halogenados, el relajante muscular succinilcolina y raramente en humanos frente a ejercicio vigoroso y calor¹⁻³.

Incidencia

La HM es una enfermedad de baja ocurrencia, pero potencialmente fatal. Con respecto a la inci-

*Recibido el 27 de noviembre de 2012 y aceptado para publicación el 3 de enero de 2013.

Los autores no refieren conflictos de interés.

Correspondencia: Dra. Marcia Corvetto A.
Marcoleta 367, tercer piso, Fono 562-3543270. Fax 562-3543270.
marciacorvetto@gmail.com

dencia de la enfermedad se estima en 1 en 15.000 anestesias en niños y adolescentes y 1 en 50.000 a 150.000 anestesias en adultos⁴. Sin embargo, existen grandes variaciones en las tasas de incidencias publicadas, probablemente debidas tanto a la diversidad geográfica, a los diferentes métodos diagnósticos utilizados, a la falta de reporte como a los diferentes denominadores usados en los diversos estudios⁵⁻⁹. En un estudio reciente Brady y cols⁹, reportaron una prevalencia de 0,96 por cada 100.000 procedimientos quirúrgicos.

Fisiopatología

La HM es una respuesta hipermetabólica que ocurre en un paciente genéticamente susceptible que se expone a un estímulo gatillante. El estímulo gatillante provoca la liberación masiva de calcio desde el retículo sarcoplásmico, de la célula muscular³. El receptor de ryanodina, que es un poro, es el responsable de la salida masiva de calcio desde el retículo sarcoplásmico, con lo que se produce activación de las fibras de actina y miosina, contractura muscular, aumento metabolismo, consumo de ATP y O₂, producción de CO₂ y calor, acidosis láctica y finalmente destrucción celular, con liberación de potasio y creatinkinasa¹⁰. Todo lo anterior se traduce en mioglobinuria, insuficiencia renal, alteraciones hemodinámicas, taquicardia e hipertensión arterial, arritmias y muerte.

Los fármacos gatillantes de crisis de HM son los anestésicos inhalatorios halogenados (halotano, enflurano, isoflurano, desflurano, sevoflurano) y el relajante muscular depolarizante succinilcolina. Es importante establecer que otros fármacos comúnmente utilizados en anestesia como el óxido nitroso, anestésicos locales, propofol, etomidato, tiopental, ketamina, opioides, benzodiacepinas, relajantes musculares no depolarizantes, no son gatillantes de HM y son considerados seguros de usar en pacientes susceptibles de HM³.

Genéticamente es una enfermedad compleja. A la fecha han sido identificados dos genes predisponentes de susceptibilidad de HM. Estos son el gen RYR1 que codifica para el receptor de ryanodina tipo 1 y el gen CACNA1S que codifica para el receptor de dihidropiridina¹¹⁻¹³. Tres loci adicionales han sido mapeados, pero sus genes aún no han sido identificados^{4,14}.

Cuadro clínico y diagnóstico

El diagnóstico de una crisis de HM es eminentemente clínico, apoyado por ciertos exámenes de laboratorio. El antecedente de haber sido sometido previamente a anestesia con gatillantes no elimina el riesgo de desarrollar una crisis de HM. De hecho,

el 50% de los pacientes que sufren una crisis de HM habían sido sometidos a anestesia general con gatillantes en promedio en 2 o más oportunidades previas, sin incidentes¹⁵.

Se sospecha una crisis de HM en un paciente sometido a anestesia general con alguno de los gatillantes anteriormente descritos, que súbita o larvadamente comienza a presentar hipercapnia evidenciada por el aumento del CO₂ espirado (signo más sensible), taquicardia y rigidez muscular generalizada lo que lleva a una acidosis principalmente respiratoria¹⁵. También puede presentarse inicialmente con espasmo del masetero. El aumento brusco y exagerado del CO₂ espirado por el paciente hace aumentar las reacciones exotérmicas del absorbente de CO₂ (soda-lime) lo que produce la típica coloración violácea y aumento de temperatura de este absorbente¹⁶. Clásicamente se decía que el aumento de temperatura era un signo tardío de HM, sin embargo, en el último tiempo se ha visto que cerca del 60% de los pacientes presentan aumento ya desde el inicio del cuadro¹⁵.

Otros signos que pueden presentarse en una de estas crisis es el moteado de la piel y cianosis por el aumento descomunal de consumo de oxígeno, que lleva a agotar las reservas de oxígeno. Cabe destacar que crisis fulminantes de HM pueden debutar con arritmias malignas; de hecho la HM está dentro del diagnóstico diferencial de paro cardíaco intraoperatorio.

La contracción muscular masiva y descontrolada produce rabdomiolisis rápida, con aumento de la creatinkinasa sérica y mioglobinuria que se manifiesta por coluria. La mioglobinuria si no se maneja a tiempo, progresará rápidamente a Insuficiencia renal aguda. Esta destrucción de membranas musculares también produce hiperkalemias severas que son causa frecuente de Fibrilación ventricular y paro cardíaco secundario a HM. Las personas "musculosas" tienen 18 veces mayor riesgo de paro cardíaco en una crisis de HM y, por lo tanto, mayor riesgo de mortalidad⁶; también tienen mayor probabilidad de recurrencia de HM en el postoperatorio¹⁷. El diagnóstico de una crisis fulminante de HM puede ser evidente, pero cuando su presentación es larvada se puede confundir fácilmente con otras causas de hipermetabolismo intraoperatorio, tales como dolor, nivel superficial de anestesia, sepsis, sobrecalentamiento iatrogénico, falla de equipos, abuso de drogas, tormenta tiroidea, etc.

Tratamiento

Al sospecharse una crisis de HM, las 2 primeras acciones deben ser conseguir ayuda y conseguir dantrolene, que es el tratamiento específico, lo más

rápido posible. El anestesiólogo debe discontinuar inmediatamente la administración de gatillantes, notificar al cirujano e hiperventilar al paciente con oxígeno al 100%.

El dantrolene es un tipo de relajante muscular que actúa al interior de la célula muscular, específicamente a nivel del receptor RYR1 del retículo sarcoplásmico, disminuyendo la disponibilidad intracelular de calcio y frenando así la contracción muscular esquelética desatada¹⁸. Se deben administrar inicialmente 2,5 mg/kg en bolo intravenoso rápido y repetir dicha dosis cada 3-5 min hasta controlar los signos de HM. Fácilmente se pueden requerir entre 3 ó 4 de estas dosis¹⁵. Considerando que cada frasco contiene 20 mg de Dantrolene, un adulto de 70 kg requerirá 175 mg, es decir, 9 frascos sólo para la primera dosis.

Otras medidas importantes de tratar por su morbilidad son:

- **Acidosis:** usar bicarbonato de sodio 1-2 mEq/kg, empíricamente si aún no hay Gases en Sangre Arterial (GSA).
- **Disrritmias:** generalmente responden al tratamiento de hiperkalemia y acidosis. Estas arritmias deben tratarse en forma estándar; la única salvedad es que se deben evitar los bloqueadores de canales de calcio porque estos, en presencia de dantrolene, pueden precipitar hiperkalemias severas y/o paros cardíacos.
- **Hiperkalemia:** con bicarbonato de sodio, cloruro de calcio (10 mg/kg) o gluconato de calcio (10-50 mg/kg) e infusión de insulina más solución glucosada. En adultos preparar glucosa 30% 80 ml + 10 U insulina y pasar en 30 min. En niños preparar glucosa 30% 80 ml + 5 U insulina y pasar 1,6 ml/kg en 30 min.
- **Enfriar al paciente:** durante una crisis de HM la temperatura puede aumentar 1°C cada 5 min, por lo que se deben iniciar de inmediato maniobras de enfriamiento como lavado de cavidades con sueros fríos y enfriamiento de superficie corporal. Es fundamental contar con adecuados monitores de temperatura central (nasofaríngea, esofágica, vesical, timpánica o rectal) ya que la temperatura que alcance el paciente tiene implicancias pronósticas y no debe enfriarse activamente a menos de 38°C de temperatura central¹⁷.
- **Diuresis:** se debe mantener en más de 1 ml/kg/h para evitar la falla renal secundaria a mioglobinuria. Para ello se pueden administrar bolos de solución salina al 0,9% 15 ml/kg, manitol, furosemida, alcalinización de orina, etc.

Una vez controlada la crisis de HM, es decir, cuando se haya normalizado el CO₂ y la frecuencia cardíaca, hay que terminar el proceso de monitoriza-

ción invasiva del paciente (línea arterial, sonda foley de 3 lúmenes, catéter venoso central) y siempre trasladarlo a UCI, al menos por las primeras 24-36 h por el riesgo de recaída.

Por último, en situaciones de crisis como lo es la HM es de vital importancia contar con trabajo coordinado de los distintos estamentos de pabellón desde el equipo anestésico, quirúrgico, enfermeras, personal de pabellón, etc. Para ello se recomienda entrenamiento continuo en manejo de crisis para todo el equipo de pabellón, tener checklist disponibles específicos para HM¹⁹, y disponer rápidamente de drogas y equipos necesarios²⁰.

Manejo y participación de equipo quirúrgico

Suspender cirugía

Parte del tratamiento de una crisis de HM, es que el anestesiólogo se comunique con el cirujano y se finalice el procedimiento quirúrgico lo antes posible. Este punto es fundamental, ya que el pronóstico de las crisis de HM, es dependiente de la suspensión de los anestésicos volátiles inhalatorios y la administración de Dantrolene lo antes posible. La participación del cirujano pasa a ser fundamental en este punto, ya que es de vital importancia mantener una buena comunicación y colaboración con el equipo quirúrgico, para decidir el futuro de la cirugía. Toda cirugía electiva necesariamente debe suspenderse para estabilizar al paciente. En caso de cirugía de urgencia que no pueda diferirse ésta debe terminarse lo más rápido posible o eventualmente, según las condiciones clínicas, proseguir con ella con anestesia libre de gatillantes.

Manejo en UCI

Todo paciente que ha tenido una crisis de HM debe ser trasladado a una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), donde será observado por lo menos 24 h, ya que en el 25% de los casos, puede ocurrir una recaída en las 24 a 36 h siguientes, particularmente después de un caso fulminante resistente al tratamiento¹⁷.

Durante las primeras 24 h se debe continuar con la administración de Dantrolene, en dosis de 1 mg/kg IV cada 4-6 h o infusión de 0,25 mg/kg/h. Además se debe hacer manejo de rabdomiolisis aguda y mioglobinuria procurando una diuresis de 2 ml/kg/h en base a hidratación, diuréticos y alcalinización de la orina y controlar gases arteriales, CK, potasio, calcio, mioglobina urinaria y sérica, pruebas de coagulación hasta cuando regresen a la normalidad.

Consejo familiar

Como ya se describió anteriormente, la HM es una enfermedad hereditaria autosómica dominante,

de penetrancia incompleta y expresibilidad variable. Esto significa que todos los familiares directos del paciente que tuvo una crisis de HM, deben ser considerados susceptibles y tratados como tales, a menos que se demuestre lo contrario. Por ejemplo, hijos y hermanos de un paciente con susceptibilidad a la HM tienen un 50% de probabilidad de heredar el gen de la HM y por eso serían susceptibles también. A medida que uno se aleja en el árbol genealógico, la posibilidad de ser susceptible disminuye, por ejemplo un tío o un nieto del afectado, tendría un 25% de probabilidad de heredar el gen. Esto significa que ellos, al poder tener el gen, pueden desarrollar una reacción de HM ante la exposición de los agentes gatillantes.

Es importante mencionar que no todos los portadores del defecto genético relacionado con HM desarrollan un episodio crítico en cada exposición a los anestésicos desencadenantes. Es importante recalcar a los familiares del afectado, que el haber tenido anestesias previas sin problemas no los libera del riesgo, ya que la HM la mayoría de las veces se expresa en la tercera anestesia.

Aconsejar al paciente y su familia es responsabilidad de los médicos tratantes, donde debemos explicarles de forma detallada cómo se hereda esta enfermedad y que deben hacer al respecto. Lo principal del consejo familiar es educarlos, de forma en que cualquier familia con historia de HM, deben saber que es su deber comunicarlo a su cirujano antes de someterse a la cirugía. De esta forma, su cirujano le comunicará a su anestesiólogo previo a la cirugía, para poder planificar la cirugía a primera hora, con una anestesia libre de gatillantes y en consecuencia, exenta de riesgos de desarrollar una crisis de HM.

Paciente susceptible: definición y manejo

El paciente susceptible es aquel que tiene riesgo de hacer una crisis de hipertermia maligna. Dentro de este grupo de pacientes se encuentran aquellos que cumplen con alguna de las siguientes condiciones:

1. Paciente con un test de Contractura Halotano-Cafeína (+).
2. Paciente con antecedente personal de una crisis previa de HM.
3. Paciente con antecedente de familiar que presentó una crisis previa de HM.
4. Paciente portador de alguna miopatía predisponente de HM como Multiminicore disease, Central Core disease y Sd. De King-Denborough.

Históricamente hay otras enfermedades que también se han relacionado a HM. Con el fin de aclarar cuáles se relacionan realmente y cuáles no, se pre-

Tabla 1. Enfermedades relacionadas con HM

Enfermedades definitivamente relacionadas con HM
Central Core Disease
Multiminicore Disease
Síndrome o Fenotipo de King-Denborough
Enfermedades productoras de un Síndrome HM-like
Distrofias musculares o Distrofinopatías: Enf de Becker y Duchenne
Enfermedades de canales iónicos
Rabdomiolisis inducida por ejercicio o calor
Enfermedades sin evidencia o muy débil
Síndrome de Noonan
Osteogénesis imperfecta, Artrogriposis
Miopatías mitocondriales

senta la Tabla 1. El primer grupo son enfermedades con fuerte evidencia, tanto clínica como genética, de estar ligadas a HM. El segundo grupo son enfermedades con evidencia no concluyente de estar ligadas a HM pero que al someterse a esos pacientes a anestesia con gatillantes, éstos pueden desarrollar rabdomiolisis por anestésicos inhalatorios o hipercallemias severas secundarias a succinilcolina de modo que pueden producir un síndrome similar a HM. El tercer grupo, aunque por años se les consideró “empíricamente” como susceptibles a HM, no se ha logrado demostrar una relación clínica o genética a ella por lo que pudieran ser sometidos a anestesia con gatillantes en forma segura.

La importancia de esta estratificación es que los 2 primeros grupos deben ser sometidos a anestesia libre de gatillantes; así, sus alternativas anestésicas son:

- Anestesia local con o sin sedación endovenosa.
- Anestesia regional: ya que los anestésicos locales no gatillan HM.
- Anestesia general libre de gatillantes: Anestesia Total Intravenosa (TIVA).

Cabe destacar que la anestesia general libre de gatillantes (TIVA) es considerada segura en pacientes susceptibles, por lo que pueden ser sometidos a cirugía, incluso ambulatoria aunque tomando ciertos resguardos:

I. Preparar el pabellón y la máquina de anestesia

El objetivo es evitar la administración inadvertida o accidental de gatillantes. Para ello, se recomienda destacar que ese pabellón será para un paciente susceptible de HM, por ejemplo colocar un letrero en puerta del pabellón y retirar de la máquina de an-

tesia los vaporizadores de gases anestésicos y las ampollas de succinilcolina. Detalle más específico de las recomendaciones actuales de cómo preparar la máquina de anestesia, podemos encontrarlos en la página de la Sociedad Americana de Hipertermia Maligna (MHAUS)²¹.

II. Disponer de sistemas de infusión endovenosa adecuados

Por lógico que suene, la administración segura de anestesia total intravenosa depende de la disponibilidad de equipos de infusión apropiados y en buen estado.

III. Contar con protocolos de manejo y de traslado a unidades o centros más complejos

Antiguamente se creía que los pacientes susceptibles de HM, como profilaxis debían recibir Dantrolene oral 48 h previo a una cirugía. Sin embargo, hoy se sabe que la anestesia libre de gatillantes y la adecuada preparación de la máquina de anestesia son seguros; además, el Dantrolene no está libre de efectos adversos, por lo que ya no se indica profilaxis preoperatoria con Dantrolene²².

Realidad en Chile

Disponibilidad de Dantrolene

Una crisis de HM sigue siendo una causa de morbilidad perioperatoria, la cual ha disminuido notablemente los últimos 35 años, desde un 80% de mortalidad hasta el actual 11,7%⁸. Aparentemente la introducción del Dantrolene al mercado, ha sido el principal factor involucrado.

La Sociedad Americana de Hipertermia Maligna (MHAUS) sugiere que deben estar disponibles 36 frascos de Dantrolene en cualquier centro que se utilice succinilcolina o gases halogenados. Dichos frascos, deben estar disponibles dentro de cinco minutos del lugar del diagnóstico de la crisis de HM²¹. Por su parte, la Sociedad Chilena de Anestesia sugiere que en todo centro asistencial donde se administre anestesia general debe existir disponibilidad inmediata de Dantrolene en cantidad necesaria para un tratamiento completo, es decir, 36 frascos. Además, sugiere que esta cantidad puede ser disminuida a 20 frascos, que corresponde a la dosis necesaria para el tratamiento de ataque durante la primera hora, si el centro asistencial mantiene un convenio con otros centros asistenciales, que le permita disponer de las dosis subsiguientes en menos de 1 h²³.

Diagnóstico definitivo

El test que permite el diagnóstico de esta enfermedad es el Caffeine Halothane Contracture Test (CHCT). Este consiste en tomar una biopsia de músculo vasto lateral y está indicado cuando un paciente

ha tenido previamente una reacción sospechosa de HM o en pacientes con historia familiar²⁴. El test está disponible sólo en cuatro centros autorizados en los Estados Unidos y uno en Canadá. Lamentablemente en Chile no existe y en caso de que algún paciente quiera someterse al examen, la biopsia debe ser tomada en EE.UU., ya que para el estudio se requiere que la muestra de músculo esté fresca y el costo es de entre 6 mil y 10 mil dólares^{2,21}.

En relación a los test genéticos, debido a que no todos los genes responsables de producir HM han sido identificados, estos son útiles sólo en familias con antecedentes de HM¹⁴. Aún cuando el test genético no muestre que se está en presencia de uno de los genes de HM, aún podría haber algún otro gen no identificado y, por lo tanto, se podría estar en riesgo para HM³.

Debido a lo anterior, actualmente en Chile y como se mencionó anteriormente, todo familiar directo de un paciente que ha tenido una crisis de HM debe ser considerado susceptible hasta que se demuestre lo contrario. Por otra parte, es necesario destacar que, a pesar de que no contamos con el CHCT, hoy en día los pacientes susceptibles pueden recibir anestesia libre de gatillantes de HM, la cual es una anestesia 100% segura y que no los pone en riesgo de desarrollar una crisis de HM.

Comité de HM de la Sociedad Chilena de Anestesia

La HM es la única enfermedad que ocurre en pabellón y se asocia específicamente a la administración de anestesia durante una cirugía. Su pronóstico depende directamente del diagnóstico precoz y la administración de Dantrolene, por lo que todos los involucrados debemos estar familiarizados con los criterios diagnósticos y con los conceptos actuales para el manejo tanto de la crisis como del paciente susceptible.

En un intento de educar a la población en relación a los criterios diagnósticos y con los conceptos actuales para el manejo tanto de la crisis como del paciente susceptible de HM, la Sociedad Chilena de Anestesia ha constituido un Comité de HM de Chile. Dicho Comité desarrolló en junio de 2010, las recomendaciones para el manejo de la Crisis de HM aguda y para el manejo del paciente susceptible de HM. Por otra parte, se ha desarrollado un instructivo para los pacientes que puede ser descargado de la página web y entregado a ellos²³.

Referencias

1. Brandom BW. The genetics of malignant hyperthermia. Anesthesiology Clinics of North America. 2005;23:615-9.

2. Litman RS, Rosenberg H. Malignant hyperthermia: update on susceptibility testing. *JAMA* 2005;293:2918-24.
3. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2007;2:1-14.
4. Ali SZ, Taguchi A, Rosenberg H. Malignant hyperthermia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2003;1:15.
5. Britt BA, Kalow W. Malignant hyperthermia: a statistical review. *Canadian Anaesthetists' Society journal* 1970;17:293-315.
6. Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB. Cardiac arrests and deaths associated with malignant hyperthermia in north america from 1987 to 2006: a report from the north american malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesthesiology* 2008;108:603-11.
7. Ording H. Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesthesia Analg*. 1985;64:700-4.
8. Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP. Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology* 2009; 110:89-94.
9. Brady JE, Sun LS, Rosenberg H, Li G. Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State, 2001-2005. *Anesthesia Analg*. 2009;109:1162-6.
10. Pessah IN, Allen PD. Malignant hyperthermia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2001;15: 277-88.
11. Parness J, Bandschapp O, Girard T. The myotonias and susceptibility to malignant hyperthermia. *Anesthesia Analg*. 2009;109:1054-64.
12. McCarthy TV, Healy JMS, Heffron JJA, Lehane M, Deufel T, Lehmann-Horn F, et al. Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2. *Nature* 1990;343(6258):562-4.
13. Carpenter D, Ringrose C, Leo V, Morris A, Robinson RL, Halsall PJ, et al. The role of CACNA1S in predisposition to malignant hyperthermia. *BMC Med Genet*. 2009;10:104.
14. Rosenberg H, Sambuughin N, Dirksen R. Malignant Hyperthermia Susceptibility. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, Adam MP, editors. *GeneReviews*. Seattle (WA)1993.
15. Larach MG, Gronert GA, Allen GC, Brandom BW, Lehman EB. Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg*. 2010;110:498-507.
16. Litman RS. MH-associated diseases: who really needs a non-triggering technique? *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain* 2007;26:113-9.
17. Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology* 2007;106:1077-8.
18. Gerbershagen MU, Fiege M, Krause T, Agarwal K, Wappler F. Dantrolene. Pharmacological and therapeutic aspects. *Der Anaesthetist*. 2003;52:238-45.
19. Ziewacz JE, Arriaga AF, Bader AM, Berry WR, Edmondson L, Wong JM, et al. Crisis checklists for the operating room: development and pilot testing. *J Am Coll Surg*. 2011;213:212-7.
20. Johns CD, Stoudt RS, Scholtis MP, Gavel T. Malignant hyperthermia: a crisis response plan. *OR manager*. 2012;28:18-21.
21. <http://www.mhaus.org/>.
22. Carr AS, Lerman J, Cunliffe M, McLeod ME, Britt BA. Incidence of malignant hyperthermia reactions in 2,214 patients undergoing muscle biopsy. *Canadian journal of anaesthesia* 1995;42:281-6.
23. http://www.sachile.cl/medicos/recomendaciones/hipertermia/presentacion_nvo.php.
24. Larach MG. Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. North American Malignant Hyperthermia Group. *Anesth Analg*. 1989;69:511-5.