

Hipertermia maligna: revisión narrativa con énfasis en cuadro clínico y manejo de la crisis aguda

Sebastián Mayanz¹

La hipertemia maligna es una crisis hipermetabólica en individuos susceptibles expuestos a gatillantes (anestésicos inhalatorios o succinilcolina). Ocurre aproximadamente en 1 de cada 100.000 anestесias, generalmente en pacientes sin antecedentes y más en hombres que en mujeres (2:1). Fisiopatológicamente existe una anomalía de los receptores de rianodina en la musculatura estriada, que produce una acumulación excesiva de calcio en el citoplasma. El cuadro clínico es variable: generalmente inicia con hipercapnia (92,2%) y taquicardia sinusal (72,9%); ocasionalmente se agrega rigidez (de maséteros en 26,7% y generalizada en 40,8%); continuando con una combinación variable de hipertermia (52,2 a 64,7%) y otras manifestaciones. El manejo se centra en hiperventilar, suspender los gatillantes, administrar dantroleno 2,5 mg/kg EV inicialmente, corregir el medio interno (principalmente la hiperkalemia) y enfriar al paciente externa e internamente si es necesario. El uso de dantroleno debe ser precoz; tiene un efecto rápido monitorizable a través de capnografía y frecuencia cardíaca; se debe administrar durante al menos 24 horas; y tiene efectos adversos que en general no son graves. La mortalidad ha disminuido de 75% en la época predantroleno y precapnografía, a un 6 a 10% actualmente.

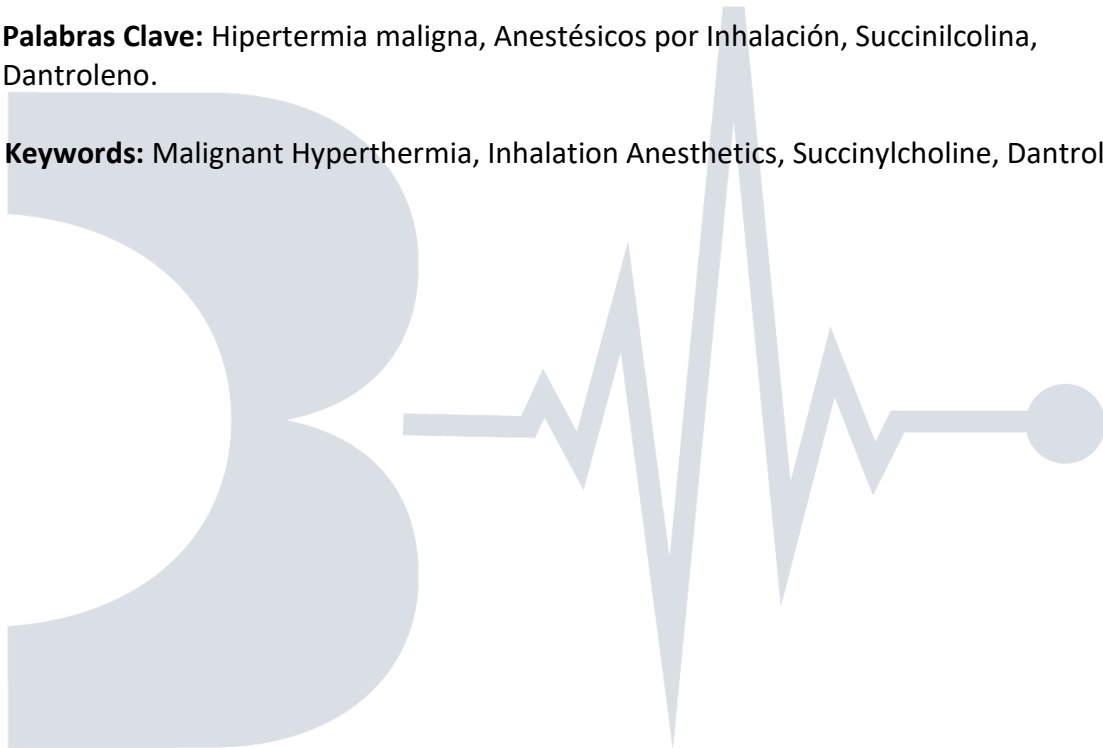
Malignant hyperthermia is a hypermetabolic crisis in susceptible individuals exposed to triggers (volatile anesthetics or succinylcholine). It occurs in approximately 1 in 100,000 anaesthesias, generally in patients with no history, and more in men than in women (2:1). Pathophysiologically, there is an abnormality of the ryanodine receptors in the striated muscles, which produces an excessive accumulation of calcium in the cytoplasm. The clinical presentation is variable: it

¹Departamento Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico de la Universidad de Chile

generally begins with hypercapnia (92.2%) and sinus tachycardia (72.9%); occasionally rigidity is added (masseter in 26.7% and generalized in 40.8%); continuing with a variable combination of hyperthermia (52.2 to 64.7%) and other manifestations. Management focuses on hyperventilating, suspending triggers, initially administering dantrolene 2.5 mg/kg IV, correcting the internal environment (mainly hyperkalaemia), and cooling the patient externally and internally if necessary. The use of dantrolene should be early; it has a rapid effect monitorable through capnography and heart rate; it must be administered for at least 24 hours; and it has side effects that are usually not serious. Mortality has decreased from 75% in the predantrolene and precapnography era to 6% to 10% today.

Palabras Clave: Hipertermia maligna, Anestésicos por Inhalación, Succinilcolina, Dantroleno.

Keywords: Malignant Hyperthermia, Inhalation Anesthetics, Succinylcholine, Dantrolene.



Introducción

La hipertermia maligna se define como una crisis hipermetabólica en individuos susceptibles, expuestos a gatillantes (anestésicos inhalatorios o succinilcolina). Esta revisión narrativa tiene como objetivo revisar los aspectos principales de la hipertermia maligna, con énfasis en aquellos aspectos relacionados al cuadro clínico y manejo de la crisis de hipertermia maligna. Se incluye una breve descripción histórica de la enfermedad, su epidemiología, fisiopatología, cuadro clínico, manejo, mortalidad y consejería.

Historia: Primer caso descrito

Existe consenso que el primer artículo que plantea la existencia de esta enfermedad fue publicado en 1960, con relación a un paciente de 21 años en Melbourne, Australia, que sufrió complicaciones al ser operado de una fractura de tibia y peroné. Los autores describen que el paciente se presentó preocupado por familiares que habían fallecido con relación al uso de anestesia con éter, por lo tanto, el anestesiólogo decidió usar halotano. El anestesiólogo describe que desde los 10 minutos de iniciada la administración de halotano se produjo hipotensión progresiva, lo que llevó a suspender el halotano a los 15 minutos de administración. Luego de otros 10 minutos el paciente es descrito como pálido, cianótico, hipotenso y taicárdico. Se decide suspender la cirugía y la anestesia. Permaneció inconsciente por 30 minutos adicionales, durante los cuales su piel se encontraba caliente y sudorosa; fue manejado con enfriamiento externo y una transfusión sanguínea. Se recuperó progresivamente durante los 90 minutos siguientes y se describe como dado de alta sin complicaciones. (1) El paciente se estudió sin encontrar anomalías que explicaran el cuadro clínico y volvió a ser operado posteriormente con anestesia espinal sin incidentes. El estudio familiar reveló que de 38 familiares que habían recibido anestesia general, 10 de ellos habían fallecido con un cuadro clínico perioperatorio muy similar, en general asociado a convulsiones e hipertermia. Los autores plantean una herencia dominante, sin embargo, debido al análisis minucioso de los casos familiares, plantean que podría tener una penetrancia incompleta. (2)

Epidemiología

En términos generales, se estima que las crisis de hipertermia maligna ocurren en 1 de cada 100.000 anestésicos. La hipertermia maligna no ocurre siempre que un individuo susceptible es expuesto a un gatillante: el 50% de los pacientes que tienen una crisis de hipertermia maligna ha recibido anestésicos generales anteriores sin incidentes; el 90% de los pacientes que tienen una crisis no tiene antecedentes familiares de hipertermia maligna; en ocasiones se han descrito crisis gatilladas por ejercicio o calor excesivo.

La hipertermia maligna está presente en todos los grupos étnicos y en todo el mundo. Es más frecuente en hombres que en mujeres, con una relación de 2:1. El 45% a 52% de los casos ocurre en menores de 18 años. Un estudio publicado en 2009 revisó casos de hipertermia maligna entre los años 2001 y 2005 en Nueva York, Estados Unidos; describen 12.749.125 de altas hospitalarias en las cuales se pesquisaron 73 casos de hipertermia maligna, resultando en una incidencia de 0,96 por cada 100.000 altas quirúrgicas y 1,08 por cada 100.000 altas donde hubo exposición a anestesia. (3)

Un interesante estudio publicado en 2010 reunió 286 casos de hipertermia maligna, de los cuales 75% fueron hombres. La mediana de edad fue de 22 años, el 45% tenían 19 años o menos, el 6,5% tenía una historia familiar de hipertermia maligna y el 50,7% había recibido dos o más anestésicos generales previas. Otro aspecto interesante que describe este estudio es que, si bien lo más frecuente fue la presencia de una mezcla de succinilcolina y anestésicos inhalatorios como gatillantes, hubo solo 2 casos gatillados por succinilcolina sin anestésicos inhalatorios y 1 caso sin ninguno de ambos gatillantes. Los anestésicos inhalatorios utilizados fueron: isoflurano (57,8%), sevoflurano (20,6%), halotano (15,6%), desflurano (12,1%) y enflurano (2,8%). (4) Respecto del rol de la succinilcolina sin anestésicos inhalatorios, lo mencionado anteriormente es cuestionado por otro estudio que reúne 129 casos de hipertermia maligna, donde se describe que un 15% de los casos se produjo solo con uso de succinilcolina. (5) El riesgo de hipertermia maligna gatillada solo por succinilcolina (sin anestésicos inhalatorios) es controversial (Tabla 1), sin embargo, la recomendación

actual es que las instituciones donde potencialmente se puede administrar succinilcolina (aunque no cuenten con anestésicos inhalatorios) deben tener disponibles una dosis mantengan una dosis inicial de dantroleno para ser administrada antes de 10 minutos del inicio de una crisis de hipertermia maligna (ver más adelante) (6).

que produce exageradamente los efectos que se mencionaron anteriormente: contracción muscular intensa, gran estímulo de la glicolisis (produciendo ácido láctico en grandes cantidades) e hiperestimulación mitocondrial (produciendo calor e hipercapnia). (9) (10)

Cuadro Clínico de la crisis aguda

El cuadro clínico es variable. La mayoría de los pacientes no presenta todos los síntomas, la crisis puede ocurrir desde la inducción hasta después del término de la anestesia y puede tener una aparición variable (lenta o rápidamente). Existen algunos puntajes de probabilidad que se han elaborado para poder estimar si un caso corresponde a hipertermia maligna, sin embargo, su uso en general es retrospectivo y no permite la toma de decisiones frente a un paciente que está teniendo una probable crisis.

La secuencia de signos clínicos suele estar iniciada por la hipercapnia, observándose un aumento inexplicable del dióxido de carbono espirado que no responde a hiperventilación en el paciente en ventilación controlada; o taquipnea si el paciente está respirando asistida o espontáneamente. La hipercapnia se asocia generalmente a taquicardia sinusal, siendo ambos signos muy precoces y frecuentes; la hipercapnia está presente en un 92,2% y la taquicardia sinusal en un 72,9%. La rigidez muscular es también precoz cuando se presenta, pudiendo abarcar desde un grupo muscular (rigidez de maséteros en 26,7%) hasta una rigidez generalizada en un 40,8%. (4) Los cambios electrocardiográficos precoces por hiperkalemia son un signo de mal pronóstico. Una revisión de 528 casos de hipertermia maligna encontró 10 casos probables de hipertermia maligna iniciada en el postoperatorio, siendo la latencia después de la cirugía muy variable (entre 0 y 40 minutos), con una presentación clínica también diversa. (11)

La conducta que seguir ante el espasmo de los maséteros al administrar succinilcolina ha sido un tema históricamente discutido, en ausencia de grandes series de pacientes. Un estudio publicado en 1994 siguió a 70 niños con este fenómeno, describiendo que 41 de ellos resultó tener una biopsia susceptible a hipertermia maligna y 5 sufrió una crisis grave de hipertermia maligna. (12) La recomendación actual es que si la rigidez de los maséteros es intensa, es decir, no se puede abrir la boca con un esfuerzo manual razonable, se debe suspender la

Gatillante		Frecuencia descrita por Larach et al. (4) (129 casos de hipertermia maligna)	Frecuencia descrita por Riazi et al. (5) (284 casos de hipertermia maligna)
Succinilcolina	Anestésico inhalatorio		
Sí	Sí	53,9%	39,5%
No	Sí	45,1%	45,0%
Sí	No	0,7%	15,5%
No	No	0,4%	0,0%

Tabla 1. Frecuencia de diferentes combinaciones de gatillantes descritas en series de casos de hipertermia maligna de Larach et al. (4) y Riazi et al. (5)

Fisiopatología

Esta enfermedad se explica por una anomalía genética de receptores de rianodina que permite la acumulación repentinamente excesiva de calcio en el citoplasma de células musculares estriadas. El mecanismo no se encuentra del todo claro, pero estas anomalías explican la rabdomiólisis, el hipermetabolismo, el excesivo metabolismo anaeróbico, la acidosis y otras consecuencias. (7) Hay varias mutaciones que están descritas en hipertermia maligna y se ha asociado a algunas miopatías específicas de baja ocurrencia (Enfermedad del Núcleo Central, Enfermedad del Multimínico y Síndrome de King-Denborough). (8)

En una contracción muscular normal se libera calcio del retículo sarcoplásmico, lo cual estimula la contracción muscular, la glicolisis y la función mitocondrial (aumentando la producción de ATP y dióxido de carbono). Posteriormente, el retículo sarcoplásmico tiene bombas dependientes de ATP que reingresan el calcio desde el citoplasma. En los pacientes con hipertermia maligna hay diferentes mutaciones que producen que la apertura de los canales por los que sale calcio al citoplasma sea más sensible a los estímulos, permita la salida a más calcio y/o se abran por más tiempo. Lo anterior genera una salida masiva de calcio del retículo sarcoplásmico al citoplasma

cirugía o si esto no es posible continuar con anestesia sin gatillantes (anestesia total endovenosa). (6)

En relación con la hipertermia propiamente tal, esta ocurre en un 52,2 a 64,7% de los casos, pudiendo producirse en cualquier momento, pero en general después de la hipercapnia y la taquicardia. (4) Por lo tanto, la ausencia de hipertermia no permite descartar la crisis de hipertermia maligna, mientras que su presencia apoya su diagnóstico (sobre todo si se acompaña de hipercapnia y taquicardia). Se recomienda un monitoreo central, por sobre un monitoreo cutáneo de temperatura; un estudio publicado en 2014 mostró una asociación entre medición periférica de la temperatura, mayor mortalidad y mayor alza térmica. Las principales utilidades de medir la temperatura (central en lo posible) son evaluar el pronóstico del paciente y medir la respuesta al tratamiento de la crisis (ver más adelante) (13). Es relevante señalar que cuando ocurre hipertermia más de una hora después de la cirugía, sin hipercapnia ni taquicardia, deben plantearse diagnósticos diferentes a la hipertermia maligna porque esa secuencia temporal es muy rara en una de estas crisis.

Se ha descrito hasta en el 20% de los casos un “recrudescimiento”, es decir, signos clínicos que aparecen después de más de dos horas luego del tratamiento exitoso de la crisis. Generalmente se pesquisa por hipercapnia y taquicardia. Un estudio describió que en el “recrudescimiento” la mediana de inicio fue 13 horas posterior; los principales factores de riesgo descritos fueron presencia de mayor masa muscular y de aumento de la temperatura; la presencia de sevoflurano como gatillante fue descrito como un factor protector. (14)

En cuanto al laboratorio, la acidosis es el trastorno ácido-base más frecuente (respiratoria en 99% y metabólica en 26%). La hiperkalemia suele ser tardía y es mayor si el paciente tiene mayor masa muscular. Se produce elevación de la creatinquinasa y mioglobinuria por rabdomiólisis, alcanzando un máximo en 14 horas. La coagulación intravascular diseminada es frecuente en los casos graves y en los pacientes que finalmente fallecen. La presentación pediátrica tiene algunas peculiaridades según grupo etáreo. Entre 0 y 2 años tienen menos rigidez muscular, pero más moteado, más hipercapnia y menos elevación de creatinquinasa. Entre 2 y 12 años tienen menos hipercapnia y tienen más espasmo del macétero.

Entre 12 y 18 años tiene más hiperkalemia, hipercapnia, hipertermia y sudoración que lo grupos más pequeños.

En cuanto a los diagnósticos diferenciales, es importante plantear si la anestesia y/o la analgesia son insuficientes, en cuyo caso la hipercapnia y taquicardia responderán a administrar mayores dosis de sedantes o analgésicos. La hipoventilación o la reinhalación de dióxido de carbono, a veces produce también taquicardia e hipertensión. La absorción de dióxido de carbono en la laparoscopia o endoscopia también pueden asociarse a taquicardia e hipertensión en algunos casos. La presencia de fiebre por infección tiene ausencia de otros signos que hemos comentado. Otros cuadros clínicos que también forman parte del diagnóstico diferencial de la hipertermia maligna son anafilaxis, rabdomiólisis, tormenta tiroidea, reacción transfusional, uso de drogas de abuso, feocromocitoma, síndrome serotoninérgico, lesión en el sistema nervioso, entre otras.

Manejo de la crisis aguda

Se recomienda iniciar el tratamiento ante la presencia de: (1) un gatillante, (2) hipercapnia que no responda a hiperventilación y (3) un signo adicional que puede ser hipertermia, rigidez, taquicardia y/o cambios electrocardiográficos asociados a hiperkalemia. Lo primero que se debe hacer es pedir ayuda y dantroleno para iniciar el manejo. Se debe avisar al cirujano de esta emergencia para que termine prontamente su procedimiento. Optimice la oxigenación y la ventilación, hiperventilando con fracción inspirada de oxígeno al 100%, con flujo de gases frescos al máximo posible. Si el paciente está extubado, se recomienda intubar para poder manejar mejor la hiperventilación. Suspenda los anestésicos inhalatorios, aumente el flujo de gases, cambie el circuito ventilatorio, el absorbedor de dióxido de carbono y utilice anestesia total endovenosa. No es necesario cambiar la máquina de anestesia.

Administre dantroleno lo antes posible, con una carga de 2,5 mg/kg de peso real endovenoso rápido; el frasco contiene 20 mg, que deben ser reconstituidos con 60 ml de agua estéril; considere que para un adulto de 70 kg son aproximadamente 9 frascos; recuerde que el frasco de dantroleno contiene hidróxido de sodio y manitol, lo que puede producir alteraciones hidroelectrolíticas. En caso de contar con la presentación Ryanodex, diluya 250 mg en 5 ml. Repita la dosis de carga cada 5 minutos hasta que se detenga el cuadro; puede superar los 10 mg/kg en caso de ser necesario. Luego inicie una mantención de 1 mg/kg

endovenoso cada 4-6 horas o 0,25 mg/kg/hora por infusión continua endovenosa; mantenga por al menos 24 horas.

Las alteraciones de laboratorio deben manejarse de acuerdo a la situación clínica. Para la hiperkalemia utilice calcio, insulina/glucosa, bicarbonato y/o beta2-agonistas. Para la acidosis metabólica hiperventile y considere utilizar bicarbonato de sodio si el exceso de base es más negativo que -8; cada 50 mEq de bicarbonato produce 1 L de dióxido de carbono, por lo tanto, administre el bicarbonato lentamente mientras hiperventila al paciente. Para realizar el soporte cardiovascular, recuerde que los antiarrítmicos verapamilo y diltiazem se encuentran contraindicados con el uso de dantroleno, por riesgo de hiperkalemia y colapso hemodinámico.

En relación al enfriamiento de la hipertermia, si la temperatura es mayor de 39° utilice fluidos fríos endovenoso y eventualmente en cavidades (pleural o peritoneal), utilice hielo para enfriamiento superficial y otros dispositivos si cuenta con ello. La evidencia muestra que en un 75,2%-79,8% de los casos la hipertermia maligna se desarrolla sin complicaciones, pero en caso de que estas se produzcan puede haber compromiso de conciencia, falla hemodinámica, falla renal, edema pulmonar, coagulación intravascular diseminada y otras, las cuales tienen manejo específico. (4,5) También debe considerar el soporte vital extracorpóreo para casos que son refractarios.

Un estudio de 284 casos mostró que las intervenciones terapéuticas más frecuentes diferentes al dantroleno fueron: hiperventilación con oxígeno 100% (87,0%), administración de fluidos endovenosos 76,8%, enfriamiento activo (70,4%), administración de bicarbonato (50%) y cambio del circuito anestésico (48,2%). (4)

Los principios del manejo de la crisis aguda de hipertermia maligna se resumen en la Tabla 2.

Inicio del manejo	Hipercapnia (que no responde a hiperventilación) y un signo adicional (hipertermia, rigidez, taquicardia y/o cambios en electrocardiográficos por hiperkalemia).
Manejo general	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pida ayuda y dantroleno. 2. Avise al cirujano para que termine precozmente el procedimiento si es posible. 3. Optimice oxigenación y ventilación: FiO₂ 100%, flujo de gases frescos al máximo e hiperventilación (intube si el paciente no está intubado). 4. Suspnda los gatillantes: suspnda anestésicos inhalatorios, aumente flujo de gases (> 10 LPM), cambie el circuito y el absorbedor de dióxido de carbono (no cambie la máquina). 5. Evalúe iniciar anestesia total endovenosa.
Administración de dantroleno	<p>Administre dantroleno lo antes posible. Carga 2,5 mg/kg IV (peso real) rápido (cada frasco de 20 mg en 60 mL de agua estéril; 9 frascos para adulto de 70 kg) (Ryanodex: 250 mg en 5 ml).</p> <p>Repita cada 5 minutos hasta que remita el cuadro (puede superar 10 mg/kg). Mantención: 1 mg/kg EV cada 4-6 horas o 0,25 mg/kg/hora, por al menos 24 horas.</p>
Manejo del medio interno	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperkalemia: calcio, insulina-glucosa, bicarbonato y/o beta2-agonistas. • Acidosis metabólica: considere bicarbonato (1-2 mEq/kg) si BE < -8 mEq/L (administre lento; precaución con agravar hipercapnia).
Soporte cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Mantenga normotensión. Evalúe fluidos y vasopresores. • Maneje arritmias (verapamilo y diltiazem contraindicados con dantroleno). • Evalúe soporte vital extracorpóreo para casos refractarios.
Enfriamiento	Si T° > 39°C. Interna (fluidos fríos IV y en cavidades) o externa (hielo o dispositivos especiales).
Manejo de complicaciones	Son poco frecuentes y se manejan de manera habitual. Evalúe edema pulmonar, falla renal, coagulación intraascular diseminada, entre otros.

Tabla 2. Principios del manejo de la crisis aguda de hipertermia maligna.

Dantroleno

Se ha calculado que las complicaciones aumentan 1,6 veces por cada 30 minutos de retraso en la administración de dantroleno; todos los pacientes que reciben dantroleno luego de más de 50 minutos, tienen complicaciones. El efecto del dantroleno ocurre en pocos minutos, por lo tanto, hay que repetirlo hasta que exista una caída en el dióxido de carbono espirado, una disminución de la rigidez y/o una baja en la taquicardia; es decir, la evaluación de la respuesta es mediante signos clínicos. Si no existe respuesta con más de 10 mg/kg se debe plantear otro diagnóstico, porque en general con esa dosis debería existir alguna respuesta; sin embargo, no se debe considerar como una dosis máxima. (4) El dantroleno tiene algunos efectos adversos: irritación o trombosis venosa local (por ser una solución alcalina), náuseas, cefalea y debilidad muscular (leve a moderada); en algunos casos más raros existe debilidad de músculos respiratorios y hepatotoxicidad. Un estudio de 368 pacientes mostró que un 35,1% tuvo alguna complicación: 21,7% debilidad muscular, 9,0% flebitis, 4,1% molestias gastrointestinales, entre otras de menor frecuencia. (15)

El primer estudio que demostró a gran escala la utilidad del dantroleno para el tratamiento de la hipertermia maligna fue publicado en 1982. Los 11 pacientes con hipertermia maligna que recibieron dantroleno precoz (antes de 6 horas) sobrevivieron. El 75% de los pacientes que recibieron dantroleno después de 24 horas fallecieron, lo cual es cercano a la mortalidad antes del tratamiento con dantroleno. (16) Otros estudios han demostrado también que la precocidad del uso de dantroleno se relaciona con alcanzar una menor temperatura y tener una menor cantidad de complicaciones. (5,13)

En relación a la dosis, un estudio de 284 casos de hipertermia maligna mostró que la dosis inicial de dantroleno tuvo una mediana de 2,4 mg/kg, con una alta dispersión (mínimo 0,01 mg/kg y máximo 15 mg/kg); la dosis total tubo una mediana de 5,9 mg/kg, también con

alta dispersión (mínimo 0,02 mg/kg y máximo 100 mg/kg). (4) Otro estudio de 368 pacientes mostró que la dosis inicial habitual tuvo una mediana de 2,4 mg/kg (0 a 15 mg/kg) y la dosis total tuvo una mediana de 4,9 mg/kg (0,02 a 100 mg/kg). (15)

Mortalidad

La mortalidad de la hipertermia maligna ha disminuido con el uso de capnografía y dantroleno. La capnografía porque permite plantear el diagnóstico precozmente y también porque permite el análisis de la respuesta al dantroleno; el dantroleno como tratamiento específico ha contribuido a la disminución de la mortalidad. Antiguamente la mortalidad era cercana al 75%, mientras que en la época actual la mortalidad oscila entre 6% y 10%, con una tendencia descendente. (17,18)

Se han descrito algunos factores que aumentan la mortalidad: ausencia de monitoreo de temperatura, medición cutánea de temperatura (comparado con la medición central), retraso en la administración de dantroleno, edad avanzada, sexo femenino, presencia de comorbilidades, presencia de una elevada masa muscular, coagulación intravascular diseminada, mayor temperatura máxima, mayores niveles de potasio plasmático, mayor hipercapnia, mayor acidosis metabólica y mayor alteración de protombina. (17,18)

Consejería

Posterior a la crisis se recomienda una evaluación y estudio de susceptibilidad. Mientras el paciente no sea estudiado se recomienda: Evitar la anestesia con gatillantes (anestésicos inhalatorios o succinilcolina); evitar el ejercicio excesivo (sobre todo con alta humedad); llevar identificación en un brazalete o similar para que en caso de cualquier enfermedad grave se pueda reconocer su condición de hipertermia maligna; informar a los familiares, ya que algunos de ellos podrían requerir cambios en la técnica anestésica.

Referencias

1. Denborough MA, Lovell RRH. ANÆSTHETIC DEATHS IN A FAMILY. The Lancet. 1960 Jul;276(7140):45.
2. Denborough MA, Forster JFA, Lovell RRH, Maplestone PA, Villiers JD. Anaesthetic deaths in a family. British Journal of Anaesthesia. 1962;34(6):395-6.

3. **Brady JE, Sun LS, Rosenberg H, Li G.** Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State, 2001-2005. *Anesthesia and Analgesia*. 2009;109(4):1162-6.
4. **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. Vol. 110, *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins; 2010. p. 498-507.
5. **Riazi S, Larach MG, Hu C, Wijeyesundera D, Massey C, Kraeva N.** Malignant hyperthermia in Canada: Characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesthesia and Analgesia*. 2014 Feb;118(2):381-7.
6. **Litman RS, Smith VI, Larach MG, Mayes L, Shukry M, Theroux MC, et al.** Consensus Statement of the Malignant Hyperthermia Association of the United States on Unresolved Clinical Questions Concerning the Management of Patients With Malignant Hyperthermia. *Anesthesia and Analgesia*. 2019 Apr 1;128(4):652-9.
7. **Gallegos JV, Martínez CR.** Malignant hyperthermia. *Revista Chilena de Anestesia*. 2021;50(1):79-89.
8. **Denborough M.** Malignant hyperthermia. *The Lancet*. 1998 Oct;352(9134):1131-6.
9. **MacLennan D, Phillips M.** Malignant hyperthermia. *Science* (1979). 1992 May 8;256(5058):789-94.
10. **Wappler F.** Malignant hyperthermia. *European Journal of Anaesthesiology*. 2001 Oct;18(10):632-52.
11. **Litman RS, Flood CD, Kaplan RF, Kim YL, Tobin JR.** Postoperative Malignant Hyperthermia. *Anesthesiology*. 2008 Nov 1;109(5):825-9.
12. **O'Flynn RP, Shutack JG, Rosenberg H, Fletcher JE.** Masseter Muscle Rigidity and Malignant Hyperthermia Susceptibility in Pediatric Patients An Update on Management and Diagnosis. *Anesthesiology*. 1994 Jun 1;80(6):1228-33.
13. **Larach MG, Brandom BW, Allen GC, Gronert GA, Lehman EB.** Malignant hyperthermia deaths related to inadequate temperature monitoring, 2007-2012: A report from the north American malignant hyperthermia registry of the malignant hyperthermia association of the United States. *Anesthesia and Analgesia*. 2014 Dec 4;119(6):1359-66.
14. **Burkman JM, Posner KL, Domino KB.** Analysis of the Clinical Variables Associated with Recrudescence after Malignant Hyperthermia Reactions. *Anesthesiology*. 2007 May 1;106(5):901-6.
15. **Brandom BW, Larach MG, Chen MSA, Young MC.** Complications Associated with the Administration of Dantrolene 1987 to 2006. *Anesthesia & Analgesia*. 2011 May;112(5):1115-23.
16. **Kolb ME, Horne ML, Martz R.** Dantrolene in Human Malignant Hyperthermia A Multicenter Study. *Anesthesiology*. 1982 Apr 1;56(4):254-62.
17. **Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP.** Trends and Outcomes of Malignant Hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology*. 2009 Jan 1;110(1):89-94.
18. **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. *Anesthesiology*. 2008 Apr 1;108(4):603-11.

