

Tendencias actuales sobre la hipertermia maligna asociada a los anestésicos

Current trends in anesthetic-associated malignant hyperthermia

Luis Xavier Villamar Macias

Médico general, Hospital General Monte Sinaí, xavic_22@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8882-7309>

Edgar Vinicio Guadalupe

Médico general, Hospital Matilde Hidalgo de Procel, dredgarguadalupe@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4832-8035>

Fernando Eduardo García Granda

Médico general, Hospital Matilde Hidalgo de Procel, fernandogg75@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-3189-4487>

Andreina Lisette Andrade Gallardo

Médico general, Hospital Matilde Hidalgo de Procel, andreinaandradegallardo@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6109-829X>

Guayaquil - Ecuador

[http://www.jah-](http://www.jah-journal.com/index.php/jah)

[journal.com/index.php/jah](http://www.jah-journal.com/index.php/jah)

Journal of American health

Julio - Diciembre vol. 5. Num. 2 – 2022

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons

Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

RECIBIDO: 10 DE ENERO 2022

ACEPTADO: 15 DE ABRIL 2022

PUBLICADO: 31 DE JULIO 2022



Scan this QR code with your smart phone or mobile device to read more papers

RESUMEN

La hipertermia maligna es una complicación potencialmente fatal de la anestesia general desencadenada por anestésicos volátiles. Es un trastorno farmacogenético poco común y potencialmente mortal del músculo esquelético. Se presenta como una respuesta hipermetabólica en individuos susceptibles a los anestésicos volátiles potentes con o sin relajantes musculares despolarizantes; en casos raros, al estrés por esfuerzo o estrés por calor. La susceptibilidad se hereda como un rasgo autosómico dominante con expresión variable y penetrancia incompleta. El objetivo de este estudio es examinar las tendencias actuales de la hipertemia maligna, además de analizar la información actual sobre definición, epidemiología, fisiopatología y métodos de diagnóstico de la enfermedad. La muestra estuvo conformada por 33 artículos de revisión de la literatura, ensayos y protocolos publicados entre enero del 2011 y diciembre del 2021. Se utilizó Pubmed, Scielo y Elsevier como motores de búsqueda de la información. El idioma se limitó para artículos en inglés y español.

PALABRAS CLAVE: Hipertermia maligna, Anestesia, Receptor de rianodina.

ABSTRACT

Malignant hyperthermia is a potentially fatal complication of general anesthesia triggered by volatile anesthetics. It is a rare and life-threatening pharmacogenetic disorder of skeletal muscle. It presents as a hypermetabolic response in individuals susceptible to potent volatile anesthetics with or without depolarizing muscle relaxants; in rare cases, to exertional stress or heat stress. Susceptibility is inherited as an autosomal dominant trait with variable

expression and incomplete penetrance. The objective of this study is to examine current trends in malignant hyperthermia, in addition to analyzing current information on the definition, epidemiology, pathophysiology, and diagnostic methods of the disease. The sample consisted of 33 literature review articles, trials, and protocols published between January 2011 and December 2021. Pubmed, Scielo, and Elsevier were used as information search

engines. Language was limited to articles in English and Spanish.

KEYWORDS: Malignant Hyperthermia, Anesthesia, Ryanodine receptor.

INTRODUCCIÓN

La hipertermia maligna (HM) puede ser una respuesta devastadora y potencialmente letal durante o después de la administración anestésica (1). Constituye un trastorno farmacogenético del músculo esquelético que se presenta como una respuesta hipermetabólica a gases anestésicos volátiles potentes como halotano, sevoflurano, desflurano, isoflurano y el relajante muscular despolarizante succinilcolina, y rara vez, en humanos, a factores estresantes como ejercicio y calor (2).

La incidencia de reacciones de HM varía de 1:10.000 a 1:250.000 anestésicos. Sin embargo, la prevalencia de las anomalías genéticas puede llegar a uno de cada 400 individuos. Afecta a humanos, ciertas razas de cerdos, perros y caballos. Los signos clásicos incluyen hipertermia, taquicardia, taquipnea, aumento de la producción de dióxido de carbono, aumento del consumo de oxígeno, acidosis, hiperpotasemia, rigidez muscular y rabdomiólisis, todos ellos relacionados con una respuesta hipermetabólica (3).

Es probable que el síndrome sea fatal si no se trata. Un aumento del dióxido de carbono al final de la espiración a pesar del aumento de la ventilación por minuto proporciona una pista diagnóstica temprana (1,2). En los humanos, el síndrome se hereda con un patrón autosómico dominante, mientras que en los cerdos es autosómico recesivo. El aumento descontrolado del calcio mioplásmico, que activa los procesos bioquímicos relacionados con la activación muscular, conduce a los cambios fisiopatológicos (3,4).

En la mayoría de los casos, el síndrome es causado por un defecto en el receptor de rianodina. Se han identificado más de 400 variantes en el gen RYR1 ubicado en el cromosoma 19q13.1, y al menos 34 son causales de HM. Se han encontrado menos del 1 % de las variantes en CACNA1S, pero no todas ellas son causales (5).

Las pruebas de diagnóstico involucran la respuesta de contractura *in vitro* del músculo biopsiado al halotano, cafeína y, en algunos centros, a la rianodina y al 4-cloro-m-cresol. La elucidación de los cambios genéticos ha llevado a la introducción de pruebas de ADN para la susceptibilidad a la HM. El dantroleno sódico es un antagonista específico y debe estar disponible donde se administre anestesia general. Una mayor comprensión de la manifestación clínica y la fisiopatología del síndrome ha llevado a que la mortalidad disminuya del 80 % hace treinta años a <5 % en 2006 (6).

Este trabajo de investigación resume las prácticas actuales de diagnóstico, manejo y tratamiento para el raro trastorno genético hipertermia maligna en el contexto de la

comprensión actual de la estructura y función del canal de calcio del músculo esquelético. El artículo está destinado a un público interesado en la patología desde una perspectiva clínica o biomédica. La forma más común de hipertermia maligna puede desencadenarse por agentes anestésicos volátiles y puede ser fatal si no se trata de inmediato.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de literatura médica para conocer las características generales de la hipertermia maligna, en cuanto a definición, etiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas y métodos de diagnóstico. Se utilizaron motores de búsqueda avanzada de la información científica en bases de datos de PubMed, Scopus, Elsevier y Scielo. La búsqueda incluyó artículos científicos desde enero del 2015 hasta diciembre del 2019. Se utilizaron los medical subject headings para la selección de las palabras clave para la búsqueda de la información. Se utilizaron estrategias de búsqueda con los siguientes términos del vocabulario MeSH: "hipertermia maligna", "tratamiento", "diagnóstico" y "pruebas diagnósticas". Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: artículos en idioma inglés y español, publicados en los últimos 5 años y realizados en humanos. El criterio de exclusión fue artículos cuyo contenido era sobre metaanálisis relacionados al tema. Para lectura crítica en texto completo se escogieron 28 artículos y se adicionaron 5 artículos más procedentes de las citaciones de los documentos iniciales, los cuales se consideraron relevantes para la revisión de tema.

RESULTADOS

Definición

La hipertermia maligna (HM) es un trastorno farmacogenético que se manifiesta como una respuesta hipermetabólica a agentes de inhalación potentes (como halotano, isoflurano, sevoflurano, desflurano), el relajante muscular despolarizante succinilcolina y, rara vez, en humanos, a factores estresantes como el ejercicio vigoroso y calor (1). Los dos genes que se han asociado definitivamente con las mutaciones causantes de HM son *RYR1* y *CACNA1S*, que se discutirán más adelante (2).

Como casi todos los pacientes que son susceptibles a HM no tienen cambios fenotípicos sin anestesia, es imposible diagnosticar la susceptibilidad sin exposición a los anestésicos "desencadenantes" o mediante pruebas de diagnóstico específicas (3). Las características clínicas clave incluyen una elevación inexplicable del dióxido de carbono espirado, a pesar del aumento de la ventilación por minuto, rigidez muscular y rabdomiolisis, hipertermia, taquicardia, acidosis e hiperpotasemia. La mayoría de los pacientes con enfermedad del núcleo central (CCD), una miopatía hereditaria caracterizada por debilidad muscular, son susceptibles a la HM. La enfermedad multi-minicore (MmD), la miopatía nuclear central y el síndrome de King-Denborough también predisponen a episodios de HM (4,5).

Epidemiología

La incidencia de episodios de HM durante la anestesia es de 1:10 000 a 1:250 000 anestésicos. Aunque se puede desarrollar una crisis de HM en la primera exposición a la anestesia con aquellos agentes que se sabe que desencadenan un episodio de HM, en promedio, los pacientes requieren tres anestésicos antes de desencadenarse. Las reacciones se desarrollan con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (2:1) (1-4,5,6). Todos los grupos étnicos se ven afectados, en todas partes del mundo. La incidencia más alta es en

jóvenes, con una edad media de todos los pacientes que experimentan reacciones de 18,3 años (7). Se ha encontrado que los niños menores de 15 años comprendían el 52,1% de todas las reacciones. Aunque se describe en el recién nacido, la reacción más temprana confirmada por las pruebas es a los seis meses de edad. El mayor tiene 78 años (8).

La prevalencia estimada de anomalías genéticas asociadas con la susceptibilidad a la HM puede ser tan grande como uno en 3000 individuos (rango 1:3000 a 1:8500), con una estimación más reciente de 1 en 400. Las crisis de HM se desarrollan no solo en humanos sino también en otras especies, particularmente en cerdos, que han sido una fuente valiosa para la investigación (9). También se han descrito reacciones en caballos, perros y otros animales.

Etiología

La HM se considera un trastorno farmacogenético que da lugar a un estado hipermetabólico. La evidencia experimental indica claramente que los signos y síntomas de la HM están relacionados con una liberación descontrolada de Ca^{2+} intracelular del retículo sarcoplásmico (RS) del músculo esquelético (1,2,3,8). En cerdos susceptibles a HM y en ratones "knock-in", una variedad de condiciones ambientales puede desencadenar una liberación acelerada de Ca^{2+} del SR, como el calor ambiental, el ejercicio y el estrés. En humanos, sin embargo, la HM clínica se debe con mayor frecuencia a la exposición a anestésicos inhalados potentes +/- succinilcolina (9,10).

El Ca^{2+} intracelular mejorado da como resultado un metabolismo anormal del músculo esquelético que se manifiesta como activación de la contracción muscular, aumento del consumo de oxígeno y producción de CO_2 , hidrólisis de ATP y producción de calor. El secuestro normal del Ca^{2+} liberado por la Ca^{2+} -ATPasa del SR/ER (SERCA) es inadecuado y la energía se gasta de forma inútil, en un intento de reducir el Ca^{2+} intracelular (8). Presuntamente, los niveles decrecientes de ATP conducen a la falla de la integridad de la membrana y la liberación de potasio y CK, aunque los pasos exactos del proceso no se han demostrado definitivamente. Un canal de Ca^{2+} defectuoso o desordenado ubicado en la membrana del RS es la base de la susceptibilidad a la HM. Este canal se denomina receptor de rianodina (RyR1) (9). Hasta el 70 % de las familias susceptibles a la HM albergan una de las 34 mutaciones causales de la HM, y aún quedan muchas otras variantes por caracterizar (10).

El canal está estrechamente relacionado con muchas otras proteínas, como el canal Ca^{2+} del receptor de dihidropiridina (DHPR), situado en la región del túbulo T del sarcolema que media la transferencia del cambio de voltaje al receptor RyR1 (10). Otras proteínas con roles potenciales o conocidos en la función de RyR1 incluyen proteínas integrales de membrana SR (SRP-27, junctato, la familia de canales de cationes de potencial receptor transitorio (TRPC) y triadin), proteínas asociadas a la membrana plasmática (canales de cloruro CIC-1 e intercambiadores de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$), así como proteínas que parecen tener un papel en la estabilización de la unión entre la membrana plasmática y el retículo sarcoplásmico (junctofilina y caveolina-3) al interactuar tanto con DHPR como con RyR1 (11).

Las proteínas que modulan la función de RyR1 incluyen la proteína de unión a FK508 FKBP12, la proteína de unión a Ca^{2+} calmodulina, la proteína de unión a Ca^{2+} rica en histidina²⁺ proteína, HRC y el tampón luminal Ca^{2+} calsecuestrina (7-10,11). La HRC también es una proteína luminal conocida por interactuar tanto con la triadina como con la SERCA y se ha sugerido que tiene un papel en la mediación de la interacción entre la captación y liberación de Ca^{2+} del SR. Al menos seis loci genéticos, además de *RYR1*, se han implicado en la MH,

aunque solo se ha demostrado que otro gen, *CACNA1S*, que codifica la subunidad principal de la DHPR, está alterado por una variante ligada a la HM (12,13).

La calsequestrina se ha sugerido como otro candidato para HM a partir de estudios que utilizan un ratón knock-out *CASQ1*. Estos ratones exhibieron susceptibilidad a la mortalidad inducida por calor y anestesia, análoga a la HM (10). Si bien se han identificado algunas variantes de *CASQ1* en humanos, hasta el momento no hay evidencia definitiva de que las variantes en este gen puedan causar HM. Recientemente, una variante en el gen *STAC3* se ha relacionado con la susceptibilidad a la HM en una tribu nativa americana en los EE.UU (13). La ablación de *stac3* en el pez cebra da como resultado un defecto locomotor grave y una disminución del acoplamiento excitación-contracción. Los ratones knock-out para *STAC3* presentan parálisis y letalidad perinatal, así como una serie de defectos musculoesqueléticos. En apoyo de un papel en el acoplamiento de excitación-contracción, se demostró que la proteína *STAC3* trafica junto con la DHPR y se ha sugerido que es una acompañante esencial de la DHPR en el músculo esquelético (14).

La JP-45, codificada por *JSPR1*, es otra proteína SR integral que se ha demostrado que se colocaliza con RyR1 y también interactúa con DHPR y calsequestrina. Se ha demostrado que la sobreexpresión de JP-45 en una línea celular de miotubos de ratón reduce el movimiento de carga a través de la DHPR (11). El agotamiento de JP-45 en el mismo sistema disminuyó tanto el contenido de DHPR como el movimiento de carga a través de este canal. Recientemente se han identificado dos variantes de *JSPR1* en pacientes con y sin HM. La expresión de cualquiera de estas variantes de JP-45 en fibras musculares de ratón mostró una disminución en la sensibilidad de DHPR a la activación (15). Estos resultados sugieren que el fenotipo general de un individuo con una mutación *JSPR1* y un *RYR1* causante de mutación sería menos grave que si la mutación *RYR1* se expresara sola. Estas observaciones resaltan la posibilidad de que las variantes polimórficas modulen la función *RYR1* y pueden ayudar a explicar el fenotipo variable observado para la susceptibilidad a la HM.

Las correlaciones genotipo-fenotipo son débiles tanto para la expresión clínica de HM como para la respuesta del músculo aislado a la cafeína o al halotano. Por lo tanto, parece claro que una variedad de moduladores influye en las manifestaciones del síndrome. Los ácidos grasos representan un conjunto de moduladores que se ha estudiado a este respecto. Se ha demostrado que ciertos ácidos grasos insaturados aumentan la sensibilidad de la liberación de Ca^{2+} inducida por halotano *in vitro*. Tal aumento en los ácidos grasos puede deberse a la descomposición de los triglicéridos como resultado de anomalías enzimáticas.

Más recientemente, se ha demostrado que una disminución en la palmitoilación S en los residuos de cisteína en la región N-terminal de RyR1 disminuye el Ca^{2+} acoplado al estímulo lanzamiento a través de RyR1 (16). La función del receptor de rianodina también puede verse alterada por otras modificaciones postraduccionales. Se ha demostrado que la fosforilación, el glutatión, la oxidación y la nitrosilación de *RyR1* modulan la liberación de Ca^{2+} del RS, pero las causas y las consecuencias funcionales de estas modificaciones no están bien definidas. Ocho de los dieciocho residuos de cisteína sujetos a S-palmitoilación también son objetivos de N-nitrosilación o S-oxidación, lo que sugiere que la diafonía postraduccional puede tener un papel en la regulación de RyR1 (17).

SERCA y DHPR también están sujetos a S-palmitoilación, lo que sugiere que los ácidos grasos pueden tener funciones más amplias en el acoplamiento excitación-contracción y, por lo tanto,

en la MH. Además, las células musculares cultivadas de pacientes susceptibles a la HM muestran un cambio de subtipos de canales de sodio que conducen a una despolarización de la membrana más prolongada y una mayor liberación de Ca^{2+} de las cisternas terminales (15). Los cambios en la función de los canales de sodio, ya sea por mutaciones en los canales de sodio o por efectos de los ácidos grasos, pueden influir en la expresión fenotípica de la HM, especialmente en la rigidez muscular (18).

También se ha demostrado que el agotamiento de Ca^{2+} del SR a través de la actividad RyR1 del músculo esquelético induce la entrada de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática. Tanto la entrada de Ca^{2+} operada por almacenamiento (SOCE) como la entrada de Ca^{2+} acoplada a excitación (ECCE) están involucradas (12). Si bien los mecanismos exactos que controlan estos fenómenos no están claros, se han implicado proteínas de membrana como STIM1, Orai1 y TRPC, al igual que sus posibles interacciones con RyR1. Se cree que el DHPR es un importante contribuyente a ECCE. Se ha demostrado que STIM1 y Orai1 se localizan en la unión de la tríada del músculo esquelético (16). En otro estudio, se demostró que STIM1 interactúa con DHPR de manera independiente de Ca^{2+} y la sobreexpresión de STIM1 atenúa la liberación de Ca^{2+} de una manera dependiente del receptor DHPR, lo que sugiere que STIM1 regula negativamente la liberación de Ca^{2+} del RS y, por lo tanto, puede estar involucrado tanto en SOCE como en el acoplamiento de excitación-contracción (17).

Fisiopatología

La hipertermia maligna, un trastorno del músculo esquelético farmacogenético predominantemente hereditario caracterizado por hipermetabolismo del músculo esquelético, ocurre en individuos susceptibles después de la exposición a anestésicos halogenados potentes o relajantes musculares despolarizantes durante la anestesia (10,11)). Aunque el mecanismo exacto por el cual los agentes desencadenantes inician la HM aún no se ha dilucidado por completo, numerosas evidencias experimentales de diversas fuentes indican claramente que las causas subyacentes de este hipermetabolismo están relacionadas con una liberación descontrolada de calcio del retículo sarcoplásmico (RS) del músculo esquelético.

Durante el acoplamiento excitación-contracción, la despolarización de la membrana muscular induce un cambio conformacional en el canal de calcio dependiente de voltaje (DHPR) de tipo L sensible a la dihidropiridina. Este cambio conformacional conduce a la activación del receptor de rianodina tipo 1 (RYR1) y la rápida liberación de Ca^{2+} de sus reservas en el RS (10,12,13,15,17). El Ca^{2+} liberado se une a la troponina C, provocando el movimiento de la tropomiosina lejos de los sitios de unión a la miosina en el filamento delgado y desencadenando la contracción muscular. La contracción muscular finaliza cuando la bomba de calcio dependiente de ATP bombea activamente Ca^{2+} de vuelta al RS (18). Este proceso es el acoplamiento fundamental de excitación-contracción (ECC) necesario para la función normal del músculo esquelético.

En la fase temprana de la HM, las células musculares intentan restaurar la homeostasis mediante el secuestro de calcio a través del aumento del metabolismo aeróbico y anaeróbico. Sin embargo, en el músculo susceptible a la hipertermia maligna, la liberación incontrolada de calcio y el aumento del calcio mioplásmico causado por los agentes desencadenantes supera la capacidad celular para restablecer la homeostasis (16). Este aumento de calcio mioplásmico patológicamente mejorado finalmente alcanza los niveles de umbral para la contracción miofibrilar y da como resultado una contracción muscular sostenida. La contracción muscular

sostenida produce una rápida depleción de trifosfato de adenosina (ATP) con un aumento concomitante en el metabolismo de la glucosa, el consumo de oxígeno, la producción de dióxido de carbono y la producción de calor (17). Las reservas de ATP se agotan, lo que conduce progresivamente a la falla de la integridad de la membrana con la fuga del contenido de las células musculares (incluidos los electrolitos, la mioglobina y otras proteínas sarcoplásmicas, como la CK, hacia la circulación (18).

La causa de la regulación disfuncional del calcio en el músculo esquelético con MHS radica, en la mayoría de los casos, en un RYR1 defectuoso en el SR, que es la proteína de la plataforma situada entre el DHPR y el RS. Los defectos importantes en estos dos receptores (RYR1 y DHPR), así como en otras proteínas, como la triadina y la proteína de unión a FK 506 involucradas en la regulación del calcio mioplásmico, son responsables de los cambios funcionales de la regulación del calcio en la HM (19). Está ampliamente aceptado que el gen de RYR1 (*RYR1*) es el sitio principal, aunque no exclusivo, de mutaciones asociadas con MHS. Aproximadamente el 70 % de las familias con MHS portan mutaciones en *RYR1*.

Aunque las mutaciones en el gen *RYR1* son sin duda importantes en la fisiopatología de la HM, es claro que no todas las familias presentan ligamiento a este gen. Se han identificado otros loci genéticos potenciales, como mutaciones en *CACNA1S* que codifica la subunidad $\alpha 1$ de DHPR.

Características clínicas

La HM puede ocurrir en cualquier momento durante la anestesia, así como en el período postoperatorio temprano, pero no después de una hora de interrupción de los agentes volátiles. Los primeros signos son taquicardia, aumento de la concentración de dióxido de carbono al final de la espiración a pesar del aumento de la ventilación por minuto, acompañado de rigidez muscular, especialmente después de la administración de succinilcolina (1-5,8,9,11,12,14,15). La elevación de la temperatura corporal puede ser un signo dramático de HM. Larach et al. encontró que el aumento de la temperatura fue el primero al tercer signo más temprano en el 63,5% de las reacciones de HM. Esto confirma el comentario de Sessler de que la temperatura central debe controlarse en la mayoría de los pacientes sometidos a anestesia general durante períodos que duran más de 30 minutos y en todos los pacientes con anestesia que dura 60 minutos (16,17).

Aunque el dióxido de carbono al final de la espiración (ETCO₂) es un signo temprano sensible de HM, en los últimos años, con una disminución en el uso de succinilcolina, en lugar de un aumento abrupto en CO₂, a menudo se observa un aumento más gradual. De hecho, aumentando la ventilación por minuto es posible enmascarar este aumento (18).

La hipertermia puede ser marcada, con un aumento de la temperatura central a razón de 1 a 2°C cada cinco minutos. Puede producirse una hipertermia grave (temperatura central superior a 44°C) y provocar un marcado aumento del consumo de oxígeno, la producción de CO₂, disfunción generalizada de órganos vitales y coagulación intravascular diseminada (CID) (19). El hipermetabolismo descontrolado conduce a acidosis respiratoria y, en la mayoría de los casos, metabólica debido al rápido consumo de reservas de energía y ATP. Si no se trata, la muerte continua de miocitos y la rhabdomiólisis dan como resultado una hiperpotasemia potencialmente mortal; la mioglobinuria puede provocar insuficiencia renal aguda (18,19,20). Otras complicaciones potencialmente mortales incluyen DIC, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia intestinal y síndrome compartimental de las extremidades secundario a

inflamación muscular profunda. De hecho, cuando la temperatura corporal supera los 41°C aproximadamente, la DIC es la causa habitual de muerte (21).

La rabdomiolisis se refiere a la descomposición del músculo esquelético, que se asocia con la excreción de mioglobina en la orina. Clásicamente, la HM se presenta con hipercarbia, taquicardia, arritmias cardíacas, pirexia, rigidez y acidosis metabólica, y rabdomiolisis como signo tardío. Se han informado varios informes de rabdomiolisis aislada aparente inmediatamente después de la anestesia o que se desarrolla hasta 24 h después de la anestesia (15,19,20).

En estos pacientes se obtuvo un aumento en la medición de la creatina quinasa (CK) y una prueba de contractura *in vitro* (IVCT, cubierta en una sección posterior), lo que indica susceptibilidad a la HM. Sin embargo, las respuestas musculares similares a MH pueden representar diagnósticos falsos positivos y un proceso miopático subyacente puede producir un IVCT positivo, por lo que debe quedar alguna duda sobre la validez de esta característica, es decir, la rabdomiolisis como expresión de HM (18). Burns et al. declaró, sin embargo, que la HM debe considerarse en todos los pacientes que presentan rabdomiolisis en los que el grado de necrosis muscular excede el esperado por la gravedad del trastorno acompañante. El curso de diagnóstico más prudente, por lo tanto, es la prueba de contractura para la susceptibilidad a HM (21).

Complicaciones

Un informe reciente del Registro de hipertermia maligna de América del Norte (NAMHR) de la Asociación de hipertermia maligna de los Estados Unidos (MHAUS) demostró que el reconocimiento temprano de los signos de la HM y el uso rutinario de la monitorización de la temperatura central son esenciales para minimizar la morbilidad y la mortalidad por HM (12). Larach y sus colegas demostraron que, al analizar las muertes por HM, en 8 de 84 pacientes, el riesgo de morir por HM fue aproximadamente 14 veces mayor en aquellos pacientes en los que no se utilizó el control de la temperatura central y 9,7 veces mayor en los que solo se utilizó el control de la temperatura de la piel (22). Los datos también mostraron que la probabilidad de cualquier complicación aumentó 2,9 veces por 2°C en temperatura máxima y 1,6 veces por 30 min de retraso en el uso de dantroleno. Además, el intervalo de tiempo entre la inducción anestésica y el ETCO₂ máximo fue mayor en los casos de paro cardíaco/muerte en comparación con los demás (216 *versus* 87 min). Otros signos incluyen acidosis, taquipnea e hiperpotasemia. La progresión del síndrome puede ser rápida y dramática, particularmente si es precipitada por la succinilcolina, o más lentamente y no manifestarse hasta después de varias horas después de la inducción de la anestesia.

Desencadenantes farmacológicos

Numerosos factores podrían estar involucrados en el desencadenamiento de la HM: la edad, el tipo de anestésico, la temperatura ambiental, los medicamentos mitigantes administrados simultáneamente, la composición genética y el grado y tipo de estrés (16). Todos los anestésicos por inhalación, excepto el óxido nitroso, son desencadenantes de la HM. El relajante muscular succinilcolina también es un desencadenante de la HM. Ningún otro anestésico parece ser desencadenante, incluidos el propofol y la ketamina. Tampoco lo son las catecolaminas, los relajantes musculares no despolarizantes, los congéneres de catecol, los digitálicos o agentes similares (18-22).

Otro factor de riesgo potencial es el uso de dispositivos de sedación por inhalación después de la operación en la unidad de cuidados intensivos (UCI) para una variedad de condiciones diferentes. Los pacientes susceptibles a la HM que también residen en la UCI pueden estar en riesgo por dicha exposición, aunque se descubrió que la administración de sevoflurano a través del dispositivo AnaConDa® es segura para los trabajadores de la salud con la advertencia de que se debe usar un sistema de extracción de gas junto con dichos dispositivos para reducir la exposición ocupacional (23).

Diagnóstico y métodos emergentes

El diagnóstico de HM se basa en presentaciones clínicas o pruebas de laboratorio. Sin embargo, las presentaciones clínicas y los primeros signos del episodio de HM son muy variables, especialmente cuando algunas personas presentan solo uno o unos pocos síntomas de intensidad variable; no es fácil diagnosticar HM con confianza (20). Aunque las causas subyacentes de la variabilidad de la presentación clínica no se conocen bien, la diferente potencia, concentración y duración de la exposición a los anestésicos inhalatorios desencadenantes, así como factores adicionales, como la temperatura, la edad y la variabilidad genética, pueden estar relacionados con la heterogeneidad. presentaciones clínicas. La variabilidad en el orden y el tiempo de aparición de los signos a menudo dificulta el diagnóstico clínico.

La elevación inexplicable del dióxido de carbono al final de la espiración puede ser el signo más temprano y más común de un episodio de HM en el paciente intubado y ventilado mecánicamente (21). Especialmente, cuando se usa succinilcolina como agente relajante, se puede observar un aumento abrupto del dióxido de carbono al final de la espiración. Sin embargo, con una disminución en el uso de succinilcolina, a menudo se observa un aumento más gradual del CO₂, en lugar de un aumento abrupto, y es posible enmascarar este aumento aumentando la ventilación por minuto (22,23).

Larach et al, había desarrollado una escala de clasificación clínica para ayudar en el diagnóstico clínico de HM en 1994 (22). La escala de clasificación clínica es un sistema de puntuación que otorga una puntuación diferencial a las diversas manifestaciones clínicas del episodio de HM, como rigidez muscular, degradación muscular, acidosis respiratoria, acidosis metabólica, aumento de temperatura, compromiso cardíaco y antecedentes familiares. Las puntuaciones se suman y clasifican en seis grupos diferentes para evaluar la probabilidad de que un evento intraoperatorio represente un episodio de HM. Este sistema de puntuación nos permite cierta orientación para decidir si un paciente puede estar sufriendo de HM o no, sin el uso de pruebas diagnósticas especializadas. Sin embargo, si los datos no están disponibles en parte o en su totalidad, lo cual es común, la escala de calificación clínica carece de sensibilidad para diagnosticar HM, ya que la evaluación con esta escala depende de la disponibilidad de datos. Como casi todas las personas con MHS son asintomáticas durante la vida diaria, se necesitan pruebas específicas para confirmar o excluir MHS. En los probandos que han sobrevivido a un episodio de sospecha de HM, la confirmación del diagnóstico de MHS es muy importante porque otros miembros de la familia pueden verse afectados por este trastorno de herencia dominante (24). Además, la exclusión del diagnóstico de MHS en los familiares del probando es igualmente importante porque la HM es casi fatal si no se diagnostica y trata rápidamente. Sería una mejora significativa para la gestión del riesgo de la anestesia si pudiéramos predecir o confirmar de forma fiable el MHS. La prueba estándar para el

diagnóstico de MHS es la prueba de contractura muscular y, recientemente, se introdujo la prueba de genética molecular.

La prueba de la contractura muscular

El método más utilizado y más sensible para determinar si un individuo es susceptible a la HM es la prueba de contractura muscular. La prueba de contractura muscular para el diagnóstico de Susceptibilidad a la hipertermia maligna (MHS) que implica la exposición de haces de fibras musculares vivas al halotano y, por separado, a la cafeína de acuerdo con un protocolo estricto, se desarrolló en base a las observaciones de Kalow et al y Ellis et al, en la década de 1970 (25). Como cualquier prueba utilizada en medicina clínica, la prueba de contractura muscular tiene límites en su sensibilidad y especificidad. Debido a que el episodio de HM es potencialmente fatal, los umbrales para las pruebas diagnósticas requieren un alto grado de sensibilidad y un grado aceptable de especificidad. Esto significa que los anestesiólogos están dispuestos a aceptar respuestas falsas positivas para evitar las falsas negativas porque las consecuencias de un diagnóstico falso negativo pueden ser desastrosas. En consecuencia, los umbrales de diagnóstico se establecieron para minimizar la posibilidad de resultados falsos negativos.

Aunque la decisión de proceder con la prueba de contractura muscular depende de numerosos factores, incluidas las características del evento sospechado de HM, los antecedentes familiares, la voluntad de los pacientes, etc., en general, la prueba de contractura muscular debe realizarse en personas con antecedentes clínicos de HM o parientes cercanos de individuos susceptibles a HM conocidos para excluir MHS.

Las pruebas genéticas moleculares

Aunque las pruebas genéticas moleculares para MHS se han introducido relativamente recientemente, se utilizan como prueba de diagnóstico para MHS, con una capacidad limitada, en Europa y América del Norte. Las pruebas genéticas moleculares se sugirieron por primera vez como un método de diagnóstico de MHS en 1990, cuando se identificó una mutación dentro de *RYR1* que codificaba el canal de liberación de calcio del músculo esquelético (21). Desde entonces, se identificó que alrededor del 70% de los MHS se han relacionado con *RYR1* con más de 300 mutaciones asociadas con MHS. Con la identificación de mutaciones causales en *RYR1*, y los rápidos desarrollos en la tecnología de genética molecular, se espera que las pruebas de genética molecular sean una prueba de detección para el diagnóstico de MHS. Sin embargo, no se realiza en este momento debido a la complejidad metabólica, la discordancia entre el fenotipo y el genotipo, y la heterogeneidad genética de MHS.

En la actualidad, a pesar de que se han identificado más de 300 mutaciones asociadas con MHS en *RYR1*, solo 30 mutaciones puntuales causales funcionalmente confirmadas han sido aprobadas como mutaciones diagnósticas para MHS por el Grupo Europeo de Hipertermia Maligna (EMHG), y 29 han sido formalmente aceptadas como mutaciones causales por North American Malignant Hyperthermia Group (NAMHG) (26). Esto significa que estas únicas 30 mutaciones causales pueden usarse para la detección del diagnóstico de MHS. La limitación más importante de la detección de MHS, utilizando pruebas genéticas moleculares en este momento, es que la ausencia de *RYR1* causa las mutaciones en sí no pueden descartar MHS sin una prueba de contractura muscular. Por lo tanto, la prueba de genética molecular para el diagnóstico de MHS siempre debe usarse en familias seleccionadas y caracterizadas genéticamente, así como bajo las pautas de prueba de genética molecular recomendadas por el EHM.

Cuando se confirma MHS en un probando o miembro apropiado de la familia mediante una prueba de contractura muscular y se identifica una mutación causante, entonces la prueba genética molecular se vuelve valiosa para otros miembros de la familia, ya que otros miembros de la familia pueden ser diagnosticados como MHS por una relativamente simple prueba para la presencia de la misma mutación familiar, sin prueba de contractura muscular. Los miembros con mutación positiva se considerarían MHS sin la prueba de contractura muscular. Sin embargo, las personas en las que no se identificó la mutación familiar deben someterse a una prueba de contractura muscular para confirmar o excluir el MHS.

La prueba genética molecular para el diagnóstico de MHS tiene algunas limitaciones, incluida la sensibilidad relativamente baja (25%) y la considerable variabilidad interindividual e intraindividual en la expresión fenotípica en individuos con MHS (27). Las investigaciones en curso revelarán más mutaciones causales y, por lo tanto, mejorarán la utilidad y eficacia de las pruebas genéticas moleculares en el futuro.

DISCUSIÓN

La HM puede ocurrir en cualquier raza y se desconoce la prevalencia exacta de la HM. La relacionada con la anestesia varía de 1 por 16 000 en países como Dinamarca a 1 por 100 000 en el estado de Nueva York de los EE.UU (1,2). Un estudio reciente que contiene un total de 9 745 539 registros de altas de pacientes hospitalizados mostró una prevalencia general de 1,68 por 100 000 altas de pacientes hospitalizados y 2,37 por 100 000 altas de pacientes hospitalizados quirúrgicos. Se observó una mayor prevalencia de HM en las altas hospitalarias quirúrgicas. La tasa de mortalidad fue del 11 % de 164 pacientes con diagnóstico de HM en este estudio (28).

Otro estudio de 1 238 171 pacientes sometidos a anestesia general y mostró una prevalencia de 1,37 por 100 000, y la tasa de mortalidad fue del 6%. No hay más datos que expliquen la prevalencia en niños, pero en un estudio multicéntrico que incluyó siete unidades de HM de Europa, el 50 % de 200 pacientes eran menores de 12 años con antecedentes de un episodio clínico de HM (29). La prevalencia de MHS es mucho mayor, porque la mayoría de las personas con una mutación genética que predispone a un episodio de HM nunca se exponen a los anestésicos.

Las mutaciones genéticas en *RYR1* pueden provocar una liberación excesiva de Ca^{2+} . Un aumento anormal en el Ca^{2+} intracelular puede alcanzar el umbral de contracción miofibrilar y rigidez muscular, posteriormente desarrolla una crisis de HM (7). La primera mutación genética causante asociada con HM se identificó en 1990. El locus del gen se asignó al cromosoma 19q12-13.2, que es la posición que codifica el RyR1 (18). Desde entonces, también se identificaron otras mutaciones de *RYR1* asociadas a HM. Se han informado hasta 430 mutaciones. Sin embargo, las mutaciones genéticas en *RYR1* solo inducen entre el 50 % y el 86 % de los individuos asociados con HM. Roux y sus colegas informaron que la mutación *RYR1* se identificó en el 13 % de los casos positivos (29).

Mauritz et al, encontraron una incidencia de 1:37 500 en pacientes que habían sido sometidos a pruebas diagnósticas, que era similar a la incidencia estimada por Robinson et al (1:30,000) aunque se ha informado una amplia variabilidad (30,31). Un informe reciente sugirió que el rasgo susceptible a MH (MHS) puede estar presente en 1:2000-3000 de la población francesa. Se informó una incidencia similar para la población japonesa. Bachand y sus colegas

(32) rastrearon las genealogías de los pacientes con HM en Quebec, Canadá, hasta los inmigrantes originales de Francia y encontraron una incidencia de susceptibilidad a la HM del 0,2 % en esta provincia. Sin embargo, eso representó solo cinco familias extendidas.

Un estudio de 12 millones de altas hospitalarias en el estado de Nueva York demostró que la prevalencia de HM es de uno en 100.000 procedimientos quirúrgicos, aunque no se indicó el tipo de anestesia (33). Esto probablemente representa una subestimación de la HM en asociación con la anestesia general.

Los síntomas clínicos de la HM varían mucho, van desde espasmo del masetero, taquicardia, hipercapnia hasta crisis fulminante de HM con rhabdomiólisis severa, fibrilación ventricular, sangrado excesivo, insuficiencia renal y circulatoria aguda. Larach y sus colegas analizaron 255 casos de HM notificados al MHAUS entre 1987 y 2006 y encontraron que los primeros síntomas clínicos que aparecieron fueron hipercapnia (38,0 %), taquicardia sinusal (31,0 %) o espasmo del masetero (20,8 %) (22). En este estudio, el primer síntoma clínico fue la hipercapnia seguida de taquicardia sinusal, aumento rápido de la temperatura y temperatura elevada. De manera similar al estudio anterior, el estudio de Nelson también mostró que la taquicardia sinusal, la hipercapnia y el aumento rápido de la temperatura eran los signos más comunes de crisis de HM observados en el 73,1 %, el 68,6 % y el 48,5 %, respectivamente. Nelson y sus colegas también demostraron que los pacientes más jóvenes (0 a 2 años) tenían más probabilidades de desarrollar rigidez muscular y acidosis metabólica grave y que los niños mayores presentaban una temperatura corporal más alta y un nivel de potasio más alto.

CONCLUSIONES

La hipertermia maligna sigue siendo un factor de riesgo grave para las personas susceptibles que se someten a anestesia general con agentes volátiles. Una serie de tensiones ambientales también se han implicado como factores de riesgo en las personas con MHS, pero aún no existe un consenso claro en la literatura. Si bien dos genes se han relacionado inequívocamente con la causalidad de la HM, existe una discordancia y no se puede descartar la posibilidad de que otros genes se involucren. La incidencia de muerte por HM ha disminuido en los últimos treinta años, pero al mismo tiempo se ha estimado que la prevalencia de variantes genéticas en la población general es mucho mayor de lo que se pensaba originalmente. Además, las cuestiones no resueltas como la discordancia, la HM “despierta” y la influencia de la terapia con estatinas sugiere que las variantes genéticas previamente asociadas principalmente con la HM inducida por anestésicos pueden tener una gama mucho más amplia de fenotipos patológicos.

Este artículo brinda al lector una descripción general de las tendencias actuales en la investigación relacionada con la hipertermia maligna. Si bien no fue posible entrar en gran detalle sobre cada tema, se espera comunicar la necesidad de una evaluación adicional en áreas tales como: fisiología y regulación de la homeostasis del Ca^{2+} y el impacto de la temperatura en tales procesos; los factores implicados en la predisposición de un individuo a miopatías desencadenables y las relaciones genotipo-fenotipo. El progreso continuo en nuestra comprensión de estos temas sin duda se traducirá en el desarrollo de nuevos métodos para diagnosticar, tratar y cuidar a los pacientes con HM y trastornos relacionados.

Como comentario final, la mortalidad en HM se ha reducido del 80% al 1,4% aunque un informe reciente muestra un aumento adicional por lo que todavía hay una mortalidad significativa por

este trastorno y se debe mantener la vigilancia con cualquier anestésico donde se administren fármacos desencadenantes.

REFERENCIAS

1. Migita T, Mukaida K, Kobayashi M, Hamada H, Kawamoto M. The severity of sevoflurane-induced malignant hyperthermia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012 Mar;56(3):351-6. doi: 10.1111/j.1399-6576.2011.02573.x. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22092278.
2. Visoiu M, Young MC, Wieland K, Brandom BW. Anesthetic drugs and onset of malignant hyperthermia. *Anesth Analg*. 2014 Feb;118(2):388-396. doi: 10.1213/ANE.0000000000000062. PMID: 24445637.
3. Kim DC. Malignant hyperthermia. *Korean J Anesthesiol*. 2012 Nov;63(5):391-401. doi: 10.4097/kjae.2012.63.5.391. Epub 2012 Nov 16. PMID: 23198031; PMCID: PMC3506847.
4. Beebe D, Puram VV, Gajic S, Thyagarajan B, Belani KG. Genetics of Malignant Hyperthermia: A Brief Update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2020 Oct-Dec;36(4):552-555. doi: 10.4103/joacp.JOACP_360_19. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33840940; PMCID: PMC8022069.
5. Watt S, McAllister RK. Malignant Hyperthermia. [Updated 2022 May 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
6. Rosenberg H, Davis M, James D, Pollock N, Stowell K. Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis*. 2007 Apr 24;2:21. doi: 10.1186/1750-1172-2-21. PMID: 17456235; PMCID: PMC1867813.
7. Hirshey Dirksen SJ, Larach MG, Rosenberg H, Brandom BW, Parness J, Lang RS, Gangadharan M, Pezalski T. Special article: Future directions in malignant hyperthermia research and patient care. *Anesth Analg*. 2011 Nov;113(5):1108-19. doi: 10.1213/ANE.0b013e318222af2e. Epub 2011 Jun 27. PMID: 21709147; PMCID: PMC3184381.
8. Micaglio E, Locati ET, Monasky MM, Romani F, Heilbron F, Pappone C. Role of Pharmacogenetics in Adverse Drug Reactions: An Update towards Personalized Medicine. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 30;12:651720. doi: 10.3389/fphar.2021.651720. PMID: 33995067; PMCID: PMC8120428.
9. Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015 Aug 4;10:93. doi: 10.1186/s13023-015-0310-1. PMID: 26238698; PMCID: PMC4524368.
10. Yang L, Tautz T, Zhang S, Fomina A, Liu H. The current status of malignant hyperthermia. *J Biomed Res*. 2019 May 30;34(2):75-85. doi: 10.7555/JBR.33.20180089. PMID: 32305961; PMCID: PMC7183298.
11. Klingler W, Heiderich S, Girard T, et al Functional and genetic characterization of clinical malignant hyperthermia crises: a multi-centre study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:8. doi: 10.1186/1750-1172-9-8.
12. Lee MA, McGlinch EB, McGlinch MC, Capacchione JF. Malignant Hyperthermia Susceptibility and Fitness for Duty. *Mil Med*. 2017 Mar;182(3):e1854-e1857. doi: 10.7205/MILMED-D-16-00186. PMID: 28290972.
13. Schneiderbanger D, Johannsen S, Roewer N, Schuster F. Management of malignant hyperthermia: diagnosis and treatment. *Ther Clin Risk Manag*. 2014 May 14;10:355-62. doi: 10.2147/TCRM.S47632. PMID: 24868161; PMCID: PMC4027921.

14. Klingler W, Pfenninger E. Inhalative Analgosedierung auf der Intensivstation : Gefahr einer malignen Hyperthermie [Inhalational analgosedation in the intensive care unit : Risk of malignant hyperthermia]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2020 Mar;115(2):101-106. German. doi: 10.1007/s00063-018-0453-7. Epub 2018 Aug 3. PMID: 30076433.
15. Mullins MF. Malignant Hyperthermia: A Review. *J Perianesth Nurs*. 2018 Oct;33(5):582-589. doi: 10.1016/j.jopan.2017.04.008. Epub 2017 Aug 25. PMID: 30236564.
16. Ellinas H, Albrecht MA. Malignant Hyperthermia Update. *Anesthesiol Clin*. 2020 Mar;38(1):165-181. doi: 10.1016/j.anclin.2019.10.010. PMID: 32008650.
17. Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics Era: New Perspectives on an Old Concept. *Anesthesiology*. 2018 Jan;128(1):168-180. doi: 10.1097/ALN.0000000000001878. PMID: 28902675; PMCID: PMC5726912.
18. Hopkins PM, Gupta PK, Bilmen JG. Malignant hyperthermia. *Handb Clin Neurol*. 2018;157:645-661. doi: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00038-0. PMID: 30459030.
19. Gregory H, Weant KA. Pathophysiology and Treatment of Malignant Hyperthermia. *Adv Emerg Nurs J*. 2021 Apr-Jun 01;43(2):102-110. doi: 10.1097/TME.0000000000000344. PMID: 33915557.
20. De Wel B, Claeys KG. Malignant hyperthermia: still an issue for neuromuscular diseases? *Curr Opin Neurol*. 2018 Oct;31(5):628-634. doi: 10.1097/WCO.0000000000000592. PMID: 30015672.
21. Bandschapp O, Girard T. Malignant hyperthermia. *Swiss Med Wkly*. 2012 Jul 31;142:w13652. doi: 10.4414/smw.2012.13652. PMID: 22851008.
22. Riazi S, Kraeva N, Hopkins PM. Updated guide for the management of malignant hyperthermia. *Can J Anaesth*. 2018 Jun;65(6):709-721. English. doi: 10.1007/s12630-018-1108-0. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29600483.
23. Metterlein T, Schuster F, Graf BM, Anetseder M. Maligne Hyperthermie [Malignant hyperthermia]. *Anaesthesist*. 2014 Dec;63(12):908-18. German. doi: 10.1007/s00101-014-2392-x. PMID: 25384957.
24. Cieniewicz A, Trzebicki J, Mayzner-Zawadzka E, Kostera-Pruszyk A, Owczuk R. Malignant hyperthermia - what do we know in 2019? *Anesthesiol Intensive Ther*. 2019;51(3):169-177. doi: 10.5114/ait.2019.87646. PMID: 31493330.
25. Biesecker LG, Dirksen RT, Girard T, Hopkins PM, Riazi S, Rosenberg H, Stowell K, Weber J. Genomic Screening for Malignant Hyperthermia Susceptibility. *Anesthesiology*. 2020 Dec 1;133(6):1277-1282. doi: 10.1097/ALN.0000000000003547. PMID: 32898259; PMCID: PMC7658016.
26. Litman RS, Griggs SM, Dowling JJ, Riazi S. Malignant Hyperthermia Susceptibility and Related Diseases. *Anesthesiology*. 2018 Jan;128(1):159-167. doi: 10.1097/ALN.0000000000001877. PMID: 28902673.
27. Broman M, Islander G, Müller CR. Malignant hyperthermia, a Scandinavian update. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015 Sep;59(8):951-61. doi: 10.1111/aas.12541. Epub 2015 May 18. PMID: 25989378.
28. Glahn KP. [The investigation of malignant hyperthermia susceptibility]. *Ugeskr Laeger*. 2016 May 2;178(18):V11150939. Danish. PMID: 27137116.

29. Wappler F. S1-Leitlinie maligne Hyperthermie : Update 2018 [S1 guidelines on malignant hyperthermia : Update 2018]. *Anaesthesist*. 2018 Jul;67(7):529-532. German. doi: 10.1007/s00101-018-0462-1. PMID: 29943228.
30. Kollmann-Camaïora A, Alsina E, Domínguez A, Del Blanco B, Yepes MJ, Guerrero JL, García A. Clinical protocol for the management of malignant hyperthermia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2017 Jan;64(1):32-40. English, Spanish. doi: 10.1016/j.redar.2016.06.004. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27633384.
31. Patton K, Borshoff DC. Adverse drug reactions. *Anaesthesia*. 2018 Jan;73 Suppl 1:76-84. doi: 10.1111/anae.14143. PMID: 29313907.
32. Gupta PK, Bilmen JG, Hopkins PM. Anaesthetic management of a known or suspected malignant hyperthermia susceptible patient. *BJA Educ*. 2021 Jun;21(6):218-224. doi: 10.1016/j.bjae.2021.01.003. Epub 2021 Feb 19. PMID: 34026275; PMCID: PMC8134759.
33. Correia AC, Silva PC, da Silva BA. Malignant hyperthermia: clinical and molecular aspects. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012 Nov-Dec;62(6):820-37. doi: 10.1016/S0034-7094(12)70182-4. PMID: 23176990.