

Hipertermia Maligna: Reporte de dos crisis en un paciente pediátrico

Jorge Luis Reynoso-Tantaleán^{1,2,a}, Ysabel Acosta-Galli^{2,a}

RESUMEN:

Se presenta el caso de un niño de 33 meses de edad, previamente sano y sin antecedentes contributivos, quien ingresó a sala de operaciones para ser intervenido de orquidopexia. A noventa minutos de iniciada la cirugía, bajo anestesia general inhalatoria con sevoflurano, el niño presentó súbitamente hipercapnia, rigidez generalizada e hipertermia, debido a lo cual se brindó el tratamiento correspondiente, consistente en dantroleno intravenoso, manejo de la temperatura por medios físicos, ventilación mecánica invasiva convencional, sedoanalgesia y relajación e hidratación. Mejoró clínicamente en las primeras 24 horas, pero llamativamente presentó un segundo episodio 28 horas después del primero, que fue controlado rápidamente. Presentó una recuperación clínica y laboratorial a las 36 horas del primer episodio y fue dado de alta de la unidad de cuidados intensivos pediátricos al quinto día. Se presenta el caso por el cuadro inusual de recurrencia sin uso de anestésicos ni relajantes musculares despolarizantes y con el fin de motivar la necesidad de generar registros institucionales, regionales y nacionales de incidencia y prevalencia de esta enfermedad oculta y potencialmente mortal.

Palabras clave: Hipertermia maligna; Hiperpirexia maligna; Dantroleno; Sevoflurano (fuente: DeCS BIREME).

Malignant Hyperthermia: two crises in a pediatric patient

ABSTRACT:

The case of a 33-month-old boy, previously healthy and with no contributory history, is presented, who entered the operating room to undergo orchidopexy. 90 minutes into surgery, under inhalation general anesthesia with Sevoflurane, the child suddenly presented hypercapnia, generalized rigidity and hyperthermia, due to which the corresponding treatment was provided, consisting of intravenous Dantrolene, temperature management by physical means, conventional invasive mechanical ventilation, sedoanalgesia, and relaxation and hydration. He improved clinically in the first 24 hours, but strikingly presented a second episode 28 hours after the first, which was quickly controlled. He presented clinical and laboratory recovery 36 hours after the first episode and was discharged from the Pediatric Intensive Care Unit on the fifth day. The case is presented due to the unusual pattern of recurrence without the use of anesthetics or depolarizing muscle relaxants and in order to motivate the need to generate institutional, regional and national records of the incidence and prevalence of this hidden and potentially fatal disease.

Key words: Malignant hyperthermia; Dantrolene; Sevoflurane; (source: MeSH NLM).

¹ Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana, Chiclayo, Perú.

² Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos Clínica Ricardo Palma. Lima – Perú.

^a Médico Pediatra Intensivista.

ORCID:

Jorge Luis Reynoso-Tantaleán: 0000-0002-7019-4184

Ysabel Acosta-Galli:

Recibido: 13/05/2022 **Aceptado:** 23/06/2022

Correspondencia: Jorge Luis Reynoso-Tantaleán

Correo: jreyltantalean@gmail.com

INTRODUCCION:

La hipertermia maligna (HM) es un síndrome farmacogenético que amenaza la vida, causado por un súbito hipermetabolismo músculo esquelético descontrolado, en respuesta a anestésicos inhalatorios potentes (tales como halotano, isoflurano, sevoflurano, desflurano), el relajante muscular despolarizante succinilcolina y raramente en humanos a factores estresantes como el ejercicio vigoroso y el calor^(1,2,3). La HM se relaciona con una liberación brusca y masiva de calcio desde el retículo endoplásmico^(1,3,4), que genera una severa contractura muscular, que resulta en una producción excesiva de calor, rabdomiólisis, coagulación intravascular diseminada, paro cardíaco y muerte⁽⁵⁾. Los avances en el monitoreo anestésico y el descubrimiento de la eficacia terapéutica del dantroleno han reducido sustancialmente la morbilidad por HM. Sin embargo, durante la década pasada, los estudios han reportado evidencia que las muertes asociadas a HM continúan ocurriendo, a pesar del tratamiento⁽⁶⁾⁽⁷⁾.

La primera descripción del síndrome fue realizada por Denborough en 1960, quien reportó 10 fallecimientos en una familia australiana, atribuidos a anestesia general⁽⁸⁾. Desde entonces se han descrito muchos casos en la literatura de la anestesiología. Actualmente se reconoce que el fenotipo de HM se hereda de forma autosómica dominante, con penetrancia incompleta y expresión variable. El gen anormal puede ser heredado de uno de los padres o corresponder a una nueva mutación en el individuo afectado. Los individuos afectados tienen un 50% de riesgo de transmitir el gen anormal a su descendencia. El riesgo es el mismo para varones que mujeres⁽⁹⁾. Los dos genes que han sido asociados definitivamente con HM son mutaciones del gen del canal de liberación de calcio del receptor de rianodina subtipo 1 (RYR1) en el cromosoma 19 (19q13.1) como locus primario de HM y el gen CACNA1S ubicado en el cromosoma 1 (1q32.1)^(1,2,9). Alrededor del 70% de familias susceptibles albergan 1 de las 34 mutaciones causales de HM, con muchas otras variantes aún por ser caracterizadas. Alrededor de 6 loci genéticos, diferentes de RYR1 han sido implicados en HM, aunque solo otro gen, CACNA1S, que codifica la subunidad principal del receptor dihidropiridina (DHPR) se ha demostrado estar alterado en variantes asociadas a HM⁽²⁾. En años recientes otra mutación asociada con susceptibilidad a HM ha sido detectada, en Lumbee, una tribu indígena norteamericana conformada por americanos europeos, afroamericanos e indios nativos americanos, en el gen transductor de señal y activador de transcripción 3 (STAC3), que codifica la proteína STAC3, subunidad principal del sensor de voltaje del túbulo T del músculo esquelético, esencial para una contracción muscular apropiada^(1,10,11).

La incidencia de HM es desconocida, dado que deben confluir la susceptibilidad con la exposición anestésica⁽¹²⁾, ya que los pacientes no muestran cambios fenotípicos previos, además los diferentes patrones genéticos y la penetrancia incompleta, dificultan su reconocimiento⁽³⁾. En Perú no tenemos estudios epidemiológicos de incidencia ni prevalencia de HM, solo se cuenta con reportes aislados. Se estima entre 1:10,000 y 1:250,000 procedimientos anestésicos⁽²⁾. Aunque se conoce que la crisis de HM puede desarrollarse después de la primera exposición⁽¹³⁾.

Sevoflurano es un anestésico halogenado, volátil e inhalatorio, que provee hipnosis, amnesia, analgesia, aquinesia y bloqueo autónomo⁽¹⁴⁾. Requiere concentraciones alveolares mínimas

para obtener efectos moderadamente altos⁽¹⁵⁾; más de 20 años de uso clínico lo hacen seguro para la anestesia en niños y adultos^(15,16). En el caso que se presenta, se usó solo sin el relajante despolarizante succinilcolina, siendo el caso que la crisis de HM puede presentarse con la administración sola o combinada de anestésico más relajante no despolarizante. Aunque la HM es un síndrome clínico, farmacogenético poco frecuente y potencialmente mortal, que ocurre en pacientes susceptibles luego de la exposición a un agente anestésico desencadenante^(12,13), la farmacodinamia y propiedades farmacocinéticas del sevoflurano junto con la ausencia de efectos adversos mayores en los diferentes sistemas orgánicos han hecho que este fármaco sea aceptado en todo el mundo como un anestésico seguro y confiable para la práctica clínica en diversos escenarios⁽¹⁵⁾.

Las imprecisiones estadísticas y epidemiológicas, derivadas de la ausencia de características clínicas en los pacientes, quienes solo manifiestan la enfermedad ante la exposición a anestésicos volátiles y/o relajantes despolarizantes y dado que el patrón genético es inequívoco; motiva la necesidad de emprender una pesquisa genética en las familias a partir de la identificación de los casos. Asimismo considero imprescindible que los hospitales públicos, privados y en general todos establecimientos de salud que desarrollan cirugías, cuenten con dantroleno, una suerte de antídoto para controlar las crisis de HM que pudieran ocurrir y una guía de práctica clínica, para asegurar la óptima atención de los pacientes, que todavía mantienen tasas de morbilidad altas^(7,17).

La otra motivación de la publicación es la inusual recurrencia de un segundo episodio en un niño, 28 horas después cuando ya la primera crisis se había controlado, sin que haya mediado una nueva exposición a anestésicos. Aunque la mayoría de pacientes con MH pueden ser tratados exitosamente con dantroleno, el recrudecimiento o retorno de los signos y síntomas de MH puede ocurrir horas después de la resolución del evento inicial⁽¹⁸⁾.

La susceptibilidad no relacionada con anestésicos ha sido reportada⁽¹⁹⁾ e, incluso, dos jóvenes atletas con historia familiar asociada a HM y muerte, sucumbieron con síntomas no relacionados a anestesia pero sorprendentemente similares a HM típicamente inducida por anestésicos y cuyos análisis revelaron una variante patogénica de los genes RYR1, presente en familias con susceptibilidad a HM⁽⁵⁾.

CASO CLÍNICO:

Antecedentes Personales y Familiares no contributivos.

Desarrollo Psicomotor normal.

Relato clínico: Paciente de sexo masculino de 33 meses de edad, ingresa a sala de operaciones en una clínica (Hospital Privado) de la ciudad de Lima, para cirugía electiva por orquidopexia, 90 minutos después del inicio de cirugía, el anestesiólogo nota incremento súbito de la PaCO₂ a 60 y 70 mmHg. Concomitantemente el paciente presenta rigidez generalizada y temperatura de 42°C. Durante la crisis, el paciente mantuvo una frecuencia cardíaca entre 150 y 160 latidos por minuto y una presión arterial media de 90 mmHg.

El paciente recibió anestesia inhalatoria con Sevoflurano (sevoflurano), un anestésico líquido volátil.

Ante la sospecha diagnóstica de HM se suspende la cirugía, se inician medidas generales tales como hiperventilación, manejo de la hipertermia con medios físicos y es trasladado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos, donde permaneció intubado, con ventilación mecánica invasiva por cuatro días. Después de un control y estabilización inicial, presentó una segunda crisis aproximadamente 28 horas después, teniendo ya 12 horas clínicamente estable. Este segundo episodio no tuvo algún factor desencadenante, ya que el manejo de la sedo relajación se hizo con vecuronio y midazolam, se continuó recibiendo dantroleno cada 6 horas.

Los controles laboratoriales fueron compatibles con la disfunción multiorgánica que se desarrolló de manera tórpida. Antes de las 3 horas presentó acidosis respiratoria extrema, con pH menor de 7.0 y PaCO₂ de 109 mmHg. (ver Tabla 1)

Tabla 1. Análisis de gases arteriales del paciente a los 44 minutos del desarrollo de la crisis de Hipertermia Maligna.

Análisis	Resultados	Unidad	Rango de referencia
PH	6,979		Hombres 7,34 – 7,44
PCO ₂	109,1	mm Hg	35 - 45
PO ₂	440,3	mm Hg	75 - 100
HCO ₃	25,1	mmol/l	22 - 26
TCO ₂	25	mmol/l	23 - 27
EBVV	-10,0	mmol/l	-2.4 a +2.3
Saturación O ₂	99,8	%	-

El perfil de coagulación se alteró significativamente. El tiempo de Protrombina se alargó a 22 segundos, la concentración cayó a 39,3% y el índice internacional normalizado (INR) se alargó a 1,94 (ver Tabla 2).

Tabla Nº 2 Perfil de coagulación del paciente durante el desarrollo de la crisis de Hipertermia Maligna.

Examen de laboratorio	Unidades	Rango de Referencia	Tiempo de evaluación		
			2hs 48min	27hs	34hs
Tiempo de protrombina	segundos	-	22,20	19,90	17,70
Concentración de protrombina	%	70 - 100	39,3	46	52
Tiempo de protrombina control	segundos	-	13,20	13,20	13,20
INR		0.00 - 1.50	1,94	1,68	1,45

En relación con la bioquímica sérica, la creatinfosfoquinasa (CPK) se elevó torpidamente en las primeras 24 horas, alcanzando más de 88 veces el valor máximo referencial, de modo similar CPK-mb se elevó mas de 48 veces del valor máximo y lactato deshidrogenasa (LDH) aunque su elevación fue 2.2 veces mayor al valor referencial. Siendo que las tres tuvieron un patrón similar (ver Tabla 2). Así mismo la glucosa, urea y creatinina también aumentaron, siendo estas elevaciones más lentas y discretas. Las transaminasas tuvieron elevaciones mayores, alcanzando sus valores máximos después de las 24 horas.

Tabla Nº 3 Análisis bioquímicos del paciente durante el desarrollo de la crisis de Hipertermia Maligna.

Examen	Unidades	Rango de Referencia	Tiempo de evaluación						
			2hs 48 min	11hs 21 min	15hs 20 min	21hs 38 min	24hs 59 min	29hs 04 min	34hs 08 min
Glucosa	mg/dl	70 - 110	-	62	118	112	-	140	182
Urea	mg %	15 - 40	47	-	63		63	47	36
Creatinina	mg %	0,20 -0,90	1,10	-	1,01	0,96	-	0,98	076
TGP	UI	10 - 40	28	-	129	148	-	229	307
TGO	UI	8 - 45	60	-	-	-	-	479	-
LDH	U/L	0 - 500	519	-			1138	-	-
CPK	U/L	24 - 190	1712	-	15105	16 857	-	-	10 918
CPK-MB	ng/ml	0,00 -4,90	36,6	-	-	239	-	-	202

A pesar de que la HM es un evento inusual, fue advertida a los 40 minutos de iniciada la anestesia. El manejo inicial en sala de operaciones consistió en la suspensión de la administración del anestésico inhalatorio sevoflurano e inicio con medidas de enfriamiento con bolo de solución salina fría a razón de 10 ml/Kg, lavado gástrico con CIna 9%, helado y enfriamiento cutáneo con hielo y se trasladó a la unidad de cuidados intensivos pediátricos, donde se brindó ventilación mecánica convencional y continuó con el manejo inicial hasta que la temperatura bajó a 38°C. A la par, se iniciaron coordinaciones para obtener dantroleno, el cual se administró en bolos cada hora, a razón de 2,5 mg/Kg. La acidosis respiratoria se manejó con hiperventilación mecánica convencional y O₂ al 100%. Aproximadamente a las 12 horas de ocurrida la crisis, se fue espaciando la administración de dantroleno. A las 28 horas del inicio de la primera crisis, ocurre un segundo episodio, que fue advertido desde el inicio, por la aparición de espasmo muscular abdominal, taquicardia y elevación del CO₂. El manejo fue inmediato y similar a la primera crisis, remitiendo el cuadro a las 2 horas. Luego el paciente mantuvo una estabilidad de signos vitales y no requirió nuevos tratamientos; siendo dado de alta de la unidad de cuidados intensivos pediátricos al quinto día, en condición de estabilidad y de recuperación plena. Los análisis de laboratorio se fueron normalizando.

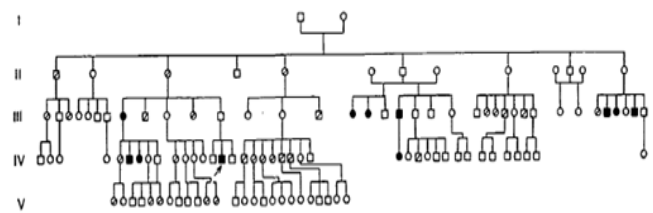


Figura 1. Árbol genealógico de la primera familia con hipertermia maligna (descrita por Denborough)⁽⁸⁾

- = Hombre
- = Mujer
- = Propósito
- = Sin reacción a la anestesia general
- = No recibió anestesia general

DISCUSIÓN:

A pesar de no contarse con una estadística de incidencia y prevalencia de esta enfermedad oculta, la cual además no tiene un fenotipo característico y, dado que ocurre en individuos aparentemente sanos, las características epidemiológicas del caso que se presenta corresponden con la mayoría de los reportes existentes. Aunque en la primera descripción de caso hecha por Denborough no se explicita la edad de los 10 familiares del propósito (Figura 1), fallecidos; cabe resaltar que sólo 2 tuvieron descendencia, por lo que se puede inferir que se trataba de personas jóvenes en su mayoría⁽⁸⁾.

Desde entonces la mayoría de las revisiones de casos han sido reportadas en varones jóvenes. Strazis mostró sobre un total de 53 casos, que 65,8% fueron varones y 52,1% menores de 15 años⁽²⁰⁾. Aunque los estudios norteamericanos ratifican la mayor tasa de incidencia en varones, registran una menor proporción de jóvenes, así Rosero y colaboradores en el estudio de tendencias y resultados de HM en Estados Unidos de Norteamérica (EUA) de 2000 a 2005, sobre un total de 2 553 casos, encuentra la ocurrencia del 57,6% en varones y 17,8% menores de 18 años⁽⁶⁾, de la misma manera Brady y colaboradores en el estudio de prevalencia de HM por anestesia, en Nueva York (EUA), en el mismo periodo de tiempo sobre un total de 73 casos, la HM ocurrió en 72,6% de varones y 24,7% menores de 24 años⁽²¹⁾, en tanto el estudio de Raizi y colaboradores en Canadá con 129 probandos susceptibles mostró 61,2% de varones jóvenes, de modo similar a la epidemiología reportada⁽¹⁷⁾. Aunque hay otros datos que no se corresponden, esto es que solo el 13,2% de pacientes tenía antecedentes de exposición previa a anestesia y aunque las crisis de HM pueden desarrollarse a la primera exposición, los pacientes requieren en promedio tres anestias antes que ocurra la reacción⁽¹³⁾.

El primer episodio ocurrió luego de 40 minutos de iniciada la anestesia con sevoflurano. Aunque la incidencia y prevalencia varía entre países, la ocurrencia de las crisis es más frecuente en menores de 15 años y varones^(17,20,21), como el caso que se presenta.

Dado el reconocido patrón genético de la enfermedad, la aparición de un caso, debe conllevar una búsqueda genética exhaustiva en la familia, así como la recomendación de advertir el antecedente antes de exponerse a estos anestésicos generales inhalatorios.

Si bien es cierto que es la aparición de un caso, es creciente el interés en el componente genético de la HM, especialmente con enfermedades relacionadas con el gen receptor de rianodina tipo 1 (RYR1) así como la relación entre HM y condiciones de "HM despierta", como la rabiomólisis por ejercicio y la enfermedad por calor al esfuerzo⁽²²⁾. En nuestro país no tenemos un registro de incidencia y prevalencia de esta enfermedad, así como tampoco de los factores de riesgo asociados a la recrudescencia de HM.

El caso previamente descrito, advierte la necesidad de estar preparados ante la posibilidad de la ocurrencia de HM cuando se administra anestésicos inhalatorios y/o succinilcolina, aun sabiendo que el paciente no tiene un fenotipo característico y habitualmente es saludable. También es poco probable que tenga antecedentes familiares relacionados con la enfermedad. De allí la importancia de un monitoreo apropiado de la temperatura y CO₂ (ETCO₂) y duración de la anestesia. La clave para un

manejo exitoso de la HM es su reconocimiento temprano y actuación inmediata, retirando el agente que la causa, iniciar enfriamiento corporal y administrar Dantroleno^(7,23,24). También es importante solicitar ayuda de expertos en el manejo de HM.

Finalmente es necesario iniciar la búsqueda de casos sospechosos, para realizarles estudios genéticos.

Fuentes de financiamiento: El estudio fue autofinanciado.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 01.-Cieniewicz A, Trzebicki J, Mayzner-Zawadzka E, Kostera-Pruszczyk A, Owczuk R. Malignant hyperthermia - What do we know in 2019? *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2019; 51(3):169-177. doi: <https://doi.org/10.5114/ait.2019.87646>
- 02.-Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):93. doi: 10.1186/s13023-015-0310-1
- 03.-Riaz S, Kraeva N, Hopkins PM. Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics Era. *Anesthesiology*. 2018;128(1):168-80. doi: 10.1097/ALN.0000000000001878.
- 04.-Ellinas H, Albrecht MA. Malignant Hyperthermia Update. *Anesthesiol Clin*. 2020; 38(1):165-181. doi: 10.1016/j.anclin.2019.10.010.
- 05.-Zvaritch E, Gillies R, Kraeva N, Richer M, Jungbluth H, Riaz S. Fatal awake malignant hyperthermia episodes in a family with malignant hyperthermia susceptibility: a case series. *Can J Anesth*. 2019;66(5):540-5. doi: 10.1007/s12630-019-01320-z
- 06.-Rosero EB, Adesanya AO, Timaran CH, Joshi GP. Trends and outcomes of malignant hyperthermia in the United States, 2000 to 2005. *Anesthesiology*. 2009;110(1):89-94. doi: 10.1097/ALN.0b013e318190bb08
- 07.-Larach MG, Brandom BW, Allen GC. 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. *Anesth Analg*. 2014;119(6):1359-66. doi: 10.1213/ANE.0000000000000421.
- 08.-Denborough MA, Forster JFA, Lovell RRRH, Mapstone PA. Brit. J. Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth*. 1962;34:395-6. doi: 10.1093/bja/34.6.395.
- 09.-Amare M. Malignant hyperthermia Review. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 2020;21(7):368-72. doi: 10.1016/j.mpaic.2020.04.009
- 10.-Miller DM, Daly C, Aboelsaad EM, Gardner L, Hobson SJ, Riasat K, et al. Genetic epidemiology of malignant hyperthermia in the UK. *Br J Anaesth*. 2018;121(4):944-52. doi: doi.org/10.1016/j.bja.2018.06.028
- 11.-Wolfram W, Dannenberg C. Dialect identity in a tri-ethnic context: The case of lumbee American Indian english. *English World-Wide*. 1999;20(2):179-216. doi: 10.1075/eww.20.2.01wol
- 12.-Lanzilotta P, Cristiani F. Hipertermia maligna: reporte de un caso clínico Malignant hyperthermia: report of a clinical case Hipertermia maligna: relatório de um caso clínico. *Anest Analg Reanim [Internet]*. 2016 [Citado el 23 de junio del 2022];29(2). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12732016000200001
- 13.-Laha S, Giri PP, Saha A, Gupta PP, De A. Life-threatening Episodes of Malignant Hyperthermia following Halothane Anesthesia in Three Children: A case series and review of literature. *Indian J Crit Care Med*. 2019;23(1):47-50. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23112.
- 14.-Edgington, TL; Muco, E; Maani C. Search life-sciences literature Sevoflurane [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [Citado el 23 de junio del 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534781/>
- 15.-De Hert S, Moerman A. Sevoflurane. *F1000Research*. 2015;4:1-8. doi: 10.12688/f1000research.6288.1.
- 16.-Sigston PE, Jenkins AMC, Jackson EA, Sury MRJ, Mackersie AM, Hatch DJ. Rapid inhalation induction in children: 8% sevoflurane compared with 5% halothane. *Br J Anaesth*. 1997;78(4):362-5. doi: 10.1093/bja/78.4.362.
- 17.-Riaz S, Larach MG, Hu C, Wijesundera D, Massey C, Kraeva N. Malignant hyperthermia in Canada: Characteristics of index anesthetics in 129 malignant hyperthermia susceptible probands. *Anesth Analg*. 2014;118(2):381-387. doi: 10.1213/ANE.0b013e3182937d8b
- 18.-Burkman JM, Posner KL, Domino KB. Analysis of the clinical variables

- associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology*. 2007;106(5):901-6. doi: 10.1097/01.anes.0000265148.86566.68.
- 19.-Cummings T, Der T, Karsli C. Repeated nonanesthetic malignant hyperthermia reactions in a child. *Paediatr Anaesth*. 2016 Dec 1;26(12):1202–3. doi: 10.1111/pan.13006.
- 20.-Strazis, Kimberly; Fox A. Malignant Hyperthermia. A review of published cases. *Anesth Analg*. 1993;77:297–304. doi: 10.1213/00000539-199308000-00014
- 21.-Brady JE, Sun LS, Rosenberg H, Li G. Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State, 2001-2005. *Anesth Analg*. 2009;109(4):1162–6. doi: 10.1213/ane.0b013e3181ac1548
- 22.-Riazi S, Kraeva N, Muldoon SM, Dowling J, Ho C, Petre MA, et al. Malignant hyperthermia and the clinical significance of type-1 ryanodine receptor gene (RYR1) variants: proceedings of the 2013 MHAUS Scientific Conference. *Can J Anaesth*. 2014 Nov;61(11):1040-9. doi: 10.1007/s12630-014-0227-5.
- 23.-Hopkins PM, Girard T, Dalay S, Jenkins B, Thacker A, Patteril M, et al. Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021;76(5):655–64. doi: 10.1111/anae.15317.
- 24.-Gong X. Malignant hyperthermia when dantrolene is not readily available. *BMC Anesthesiol*. 2021;21(1):1–11:119. doi: 10.1186/s12871-021-01328-3.