

Hipertermia maligna

Aspectos históricos

DAGOBERTO OJEDA D.¹

ABSTRACT

Malignant hyperthermia is a sword of Damocles hanging upon the anesthesiologists, even in the XXIst century. Eventhough Malignant Hyperthermia's known history does not go beyond 1960, many of its actors are forgotten or unknown for the new generations. The purpose of this article is to rescue the name of these characters and to honor their labor in a hostile enviroment when anesthesiology was a specialty still developing and the exchange of and access to information among the medical community were scarce and limited.

RESUMEN

La hipertermia maligna es una espada de Damocles que aún cuelga sobre las cabezas de los anestesiólogos en el siglo XXI. La historia conocida de esta enfermedad no va más atrás que 1960, pese a lo cual muchos de los actores participantes en esta saga han pasado al olvido o son desconocidos para las nuevas generaciones. El propósito de esta narración es rescatar a esos personajes y resaltar su épico desempeño en una época en que el desarrollo de la anestesiología, la comunicación entre los médicos de diferentes países y sobre todo el acceso a la información, eran muy limitadas en relación a lo que vivimos hoy en día.

Key words: Malignant Hyperthermia, 19th cent. history of medicine, 20th cent. history of medicine.

Palabras clave: Hipertermia Maligna, Historia de la medicina.

Prólogo

La hipertermia maligna es una miopatía de ocurrencia infrecuente que ha sido catalogada como una enfermedad farmacogenética. Los portadores no aparentan tener una patología muscular pero la afección se gatillará frente a la exposición a anestésicos inhalatorios y relajantes musculares depolarizantes (Succinilcolina). Estos agentes desatarán una salida descontrolada de calcio desde el retículo sarcoplásmico en el músculo esquelético, lo que conducirá a un estado híper-metabólico que sin tratamiento será mortal. Los primeros casos de hipertermia maligna deben haber aparecido concomitantemente al uso de los agentes inhalatorios primigenios: Éter y cloroformo, a mediados del siglo XIX¹. En esa época la muerte intraoperatoria no era infrecuente y la

monitorización de la temperatura inexistente, lo que probablemente enmascaró los primeros casos de hipertermia maligna tras la fatídica consigna: "...No resistió la anestesia...".

Historia

Los primeros reportes de muerte anestésica asociada a hipertermia datan de 1900 y fueron publicados en un mismo número del *Journal of the American Association (JAMA)*^{2,3,4,5,6}. Puesto que estos casos ocurrieron durante el verano neoyorquino, se atribuyó su causa al calor reinante en los pabellones quirúrgicos. Sin embargo, uno de los autores de los reportes, Tuttle, chequeó la temperatura ambiental durante los días en que acaecieron las muertes, comprobando que no

¹ Anestesiólogo Clínica Dávila.

había superado los 25° C, lo que hacía improbable su rol causal^{7*}.

Existen reportes posteriores provenientes de cartas personales entre los médicos ingleses G.A. Jones y E. Penny⁸. Ellos se refirieron a muertes anestésicas asociadas a rigidez muscular, pero sin mencionar hipertermia, acaecidas en una familia. Estos casos fatales acontecieron en los años 1915, 1919, 1925 y otros dos más unos años después. En una de estas cartas el Dr. Jones advierte a un miembro de esta familia que bajo ninguna circunstancia deben recibir anestesia con cloroformo puesto que este anestésico es la causa más probable de la muerte de sus parientes. Otro miembro de la estirpe estudió enfermería y emigró a Sudáfrica en donde mostró algunas de estas cartas a la enfermera jefe del hospital de Johannesburgo en 1933. Sin embargo, estos antecedentes no fueron publicados hasta 1992⁸, a raíz de un nuevo caso de hipertermia en el seno de esta infausta familia.

Hubo más reportes aislados en la primera mitad del siglo XX. Entre ellos destaca un síndrome de palidez e hipertermia postoperatoria asociada con alta mortalidad en niños descrito por Ombrédanne⁹ en 1929 y lo publicado por Bigler y McQuiston¹⁰ en 1951: varios casos de muerte intraoperatoria asociada a hipertermia en lactantes, lo que los llevó a sugerir que la temperatura corporal debiera ser monitorizada en pacientes pediátricos.

Britt⁷, en su libro de 1987, refiere que en la primera mitad del siglo XX los textos de anestesia clasificaban todos estos casos fatales de hipertermia bajo el sello de "*Convulsiones por Éter*". Este mortífero padecimiento era supuestamente desencadenado por dicho anestésico y se observaba mayoritariamente en niños y adultos jóvenes. No se sospechaba todavía que este misterioso síndrome era una enfermedad hereditaria.

James Villiers y Michael Denborough

La primera descripción considerada universalmente oficial de un caso de hipertermia maligna consta en una carta al editor de la revista *Lancet* que data del 2 de julio de 1960¹¹, también este es el primer caso documentado de un paciente que sobrevivió a un episodio.

La historia ocurrió en Melbourne, Australia, el 14 de abril de 1960. Ese día un hombre de 21 años, estudiante de ingeniería llamado Roy Evans, fue atropellado por un automóvil mientras se dirigía a la uni-

versidad¹², sufriendo como consecuencia una fractura de pierna. Evans fue referido al Royal Melbourne Hospital adonde su angustiada madre acudió presurosamente. El desasosiego materno no era motivado por la ansiedad natural frente a un retoño sufriente sino que tenía orígenes más recónditos: varios parientes cercanos habían muerto durante o inmediatamente después de recibir anestesia general para procedimientos quirúrgicos relativamente menores.

El terror familiar a la anestesia general era tal, que cuando el joven Roy Evans debió ser operado de apendicectomía a los 12 años, el procedimiento fue realizado con anestesia local por el "general practitioner" (médico de cabecera familiar), quien conocía de cerca la trágica historia familiar¹².

La atribulada madre transmitió sus aprensiones al traumatólogo Kingsley Mills, quien consideró que era el anestesiólogo a cargo, James Villiers, el indicado para encargarse de esta contrariedad.

El Dr. Villiers debe haber estado más preocupado del riesgo que corrían sus pacientes ancianos que se operaban de fractura de cadera que el de un jovencito con una madre ansiosa, pero igualmente se dirigió a conversar con los Evans. La aterrada mujer le refirió la azarosa relación de la familia con la anestesia general. En 1960 ya se sabía que una crisis de Porfiria podía ser desencadenada por algunos agentes anestésicos, por lo que Villiers solicitó una prueba de porfirina urinaria. Dado que los parientes del afectado habían recibido anestesia con Éter y que un primo del paciente había sido recientemente anestesiado sin complicaciones usando un "*anestésico moderno*", el Dr. Villiers decidió utilizar Halotano, fármaco de reciente introducción en 1960^{7,12}.

No es difícil imaginar la intranquilidad que debe haber reinado en el ambiente cuando en las últimas horas de la tarde el joven Evans ingresó a pabellón. Villiers procedió a anestesarlo usando Pentotal, Halotano y Óxido Nitroso. Diez minutos más tarde, el paciente se tornó gravemente enfermo, cianótico, en shock circulatorio y desmesuradamente hipertérmico. La cal sodada de la máquina de anestesia se volvió tan caliente que debió ser cambiada, aunque no parecía virada^{12,13}.

Villiers rápidamente tomó medidas que supuestamente compensarían al paciente: suspendió la administración del anestésico y exhortó al Dr. Mills a detener el procedimiento y enyesar la pierna del muchacho. Además indicó una transfusión suponiendo que la descompensación podría deberse a un sangramiento ocasionado por la fractura. Para fortuna de

* Si bien Tuttle revisó la temperatura ambiental, nunca supo qué temperatura había al interior de los pabellones.

Evans, habían cubos con hielo disponibles en el pabellón^{12,13}, en espera de realizar hipotermia para una cardiocirugía. Al ser cubierto con hielo el muchacho pudo ser rápidamente enfriado. Una hora después de iniciado el procedimiento, el afectado estaba despierto y recuperado. La fractura de pierna de Evans fue corregida posteriormente con anestesia espinal y esta fue la conducta adoptada en lo sucesivo, cuando más adelante en su vida debió ser sometido a múltiples cirugías urológicas.

El Dr. Villiers refirió a Roy Evans al jefe de Medicina Interna de su hospital, el profesor Richard Lovell, quien a su vez designó a un joven médico que era candidato a un PhD en investigación: el Dr. Michael Denborough. Él tenía especial interés en las enfermedades hereditarias por lo que se encargó de estudiar el caso.

Denborough contactó a la familia, con la que estableció una relación permanente y descubrió que 38 miembros de la familia paterna de Evans habían recibido anestesia general con Éter o cloroformo y que de éstos, 10 habían muerto, con un patrón genético que sugería una herencia autosómica dominante con penetrancia variable¹⁴.

Denborough continuó investigando y en 1962 supo de la muerte relacionada a la anestesia de 3 miembros de una misma familia oriunda de Wisconsin. Uno de ellos era un niño que había fallecido en Toronto, Canadá, en donde trabajaban el farmacólogo Werner Kalow (1917-2008) y la anestesióloga Beverly Britt^{7**}, quienes se interesaron profundamente en esta nueva enfermedad. Ellos rastrearon a esta familia y descubrieron que 8 miembros de ella habían muerto como consecuencia de esta enfermedad⁷. El jefe de servicio del hospital de la Universidad de Toronto, Dr. RA Gordon, decidió realizar un primer simposio internacional para discutir estos casos en Toronto en 1966. En esa reunión se habría acuñado el término "Hipertermia Maligna"⁷. Posteriormente, Britt y Kalow, desarrollaron las bases del test que aún hoy día se utiliza para tener una confirmación definitiva del diagnóstico¹⁵.

La incerteza acerca del origen de esta enfermedad se fue aclarando, cuando en 1969 se produjo un segundo caso de hipertermia maligna en el Royal Melbourne Hospital, gatillado por Halotano y Succinilcolina, esta vez con resultado fatal. El paciente, un hombre de 51 años, exhibía niveles anormalmente elevados de Creatinquinasa¹⁵. Denborough contactó nuevamente a Roy Evans y tanto él como su hermana,

su padre y una tía paterna demostraron tener también niveles inusualmente altos de esta enzima, lo que evidenciaba daño muscular pero sin la presencia tangible de una miopatía. La aparición asimismo de algunos casos gatillados por succinilcolina, en conjunto con la presencia consistente de rigidez muscular durante los episodios, parecían sugerir que tras la hipertermia maligna subyacía una patología muscular^{15,16,17,18}.

Trascendental fue el hecho que desde principios del siglo XX se conocía que ciertas razas porcinas que eran frecuentemente utilizados para cirugía experimental, desarrollaban frente a episodios de stress o al ser anestesiados, un mortal cuadro de hipertermia^{19,20}. Estos animales tenían una patología muscular y se transformaron en el modelo empírico ideal para el estudio de la hipertermia maligna^{21,22}.

Villiers se había visto involucrado previamente en otra hazaña. En 1957 tuvo que anestesiarse en 2 oportunidades sucesivas a una niña de 8 años con extensas quemaduras en el dorso²³. Al requerir intubación traqueal, Villiers utilizó succinilcolina. En esos años aún no se sabía de la letal hiperkalemia que la droga provocaba en pacientes quemados. La afectada fue reanimada exitosamente en los paros cardíacos que presentó en cada cirugía, recurriéndose incluso al masaje cardíaco directo²³.

Pareciera innecesario destacar el rol que Michael Denborough ha tenido en la historia de la hipertermia maligna. Ya su carta al editor del Lancet en 1960, tuvo la genialidad de haber relacionado toda la información aislada que hasta ese momento se disponía acerca de esta enfermedad, su asociación con la anestesia general y el trasfondo genético.

Denborough no sólo se ha dedicado al estudio de la hipertermia maligna, en el camino además describió otra miopatía llamada síndrome de King-Denborough¹⁵.

Pese a sus participaciones épicas, Villiers ha pasado a la historia en un segundo plano, apareciendo siempre citado en una modesta última posición.

Es bastante incongruente que la única enfermedad que está exclusivamente asociada a la anestesia general haya sido descrita y sea heredad de un médico internista.

Salvación

Hasta los años 70, un episodio de hipertermia

** La Dra. Beverly Britt falleció recientemente, el 1º de noviembre de 2016.

maligna durante el curso de una anestesia era equivalente a una sentencia de muerte. Al no existir tratamiento la mortalidad era del 80%. Se postuló usar procaina y procainamida²⁴ como tratamiento debido a que se había observado *in vitro* que estos fármacos disminuían la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico en respuesta a la estimulación del músculo con cafeína. *In vivo* esta respuesta sólo se obtenía con dosis tóxicas de estos medicamentos, por lo que en la práctica no existía una terapia.

En 1967, Snyder y colaboradores²⁵, sintetizaron un fármaco derivado de la hidantoina que provocaba relajación del músculo esquelético mediante un desacoplamiento del proceso excitación-contracción. Este había sido creado con el objetivo de aliviar la espasticidad que caracteriza a la enfermedad de Parkinson²⁵ y se le asignó el nombre de Dantroleno. Gaisford Harrison, anestesiólogo sudafricano, comprobó en 1975 que la hipertermia maligna porcina podía ser tratada con Dantroleno²⁶. La idea se la proporcionó Keith Ellis, investigador del laboratorio Norwich Eaton Pharmaceuticals.

Harrison contactó a la revista *British Journal of Anaesthesia*²⁵, consciente del potencial terapéutico de su descubrimiento. Los abogados del laboratorio Norwich-Eaton eran reacios a involucrar esta nueva droga en una enfermedad con tan alta mortalidad, por temor a litigios y preferían navegar en aguas más tranquilas como era el tratamiento sintomático de una enfermedad neurológica. Por fortuna existía un anestesiólogo retirado*** que trabajaba en la Food and Drug Administration (FDA), y que en conjunto con otros anestesiólogos dedicados al tema presionaron al laboratorio argumentando que si el dantroleno no era introducido en el mercado, Norwich-Eaton estaría condenando a muerte a muchas personas²⁷.

La estrategia funcionó, iniciándose un estudio multicéntrico en Estados Unidos entre los años 1977 y 1979²⁸ con resultados abrumadores: de 11 pacientes con sospecha de haber presentado un cuadro de hipertermia maligna ninguno falleció y la FDA aprobó el uso de dantroleno el mismo año 1979²⁹.

Hasta la fecha no existe otro tratamiento efectivo contra la hipertermia maligna.

Confirmación

Los antes mencionados, Werner Kalow y Beverly Britt, descubrieron en 1970 que muestras de músculo

provenientes de pacientes que habían sufrido un episodio de hipertermia maligna presentaban una respuesta contráctil exagerada en relación a la estimulación con cafeína³⁰, esto es la base del test de contracción *in vitro* con Halotano-cafeína (IVCT), que permite confirmar la susceptibilidad a hipertermia maligna y que hasta hoy constituye el "Gold Standard" del diagnóstico.

El estado híper-metabólico causado por la hipertermia maligna provoca un inmediato aumento en la producción de CO₂. En 1978 se introdujo el uso clínico del capnógrafo³¹, lo que permitió un acceso continuo y no invasivo a la monitorización del CO₂. En 1984 Baudendistel³², residente del Massachusetts General Hospital, reportó 2 casos comprobados de hipertermia maligna en los que el diagnóstico se realizó tempranamente mediante la detección del aumento en el CO₂ espirado, antes de que aumentara la temperatura. Esta detección precoz es de capital importancia, dado que una vez que se produce la hipertermia, en paralelo ya han ocurrido debacles fisiopatológicas como hiperkalemia, arritmias, rhabdomiólisis, mioglobinemia/mioglobulinuria y coagulación intravascular diseminada, lo que afectará severamente la sobrevida aún si se trata el episodio con dantroleno³³.

La detección prematura hace más importante aún la confirmación certera del diagnóstico mediante biopsia muscular y test de contracción con Halotano-Cafeína, puesto que el signo cardinal de la enfermedad puede incluso no manifestarse si se maneja tempranamente la crisis. Esto llevó al Dr. Jaime Molina, anestesiólogo de la Clínica Dávila, a señalar ingeniosamente que en la actualidad se tratan "Hipercapnias Malignas" en vez de Hipertermias Malignas****.

En la década de los 70' se agregó un nuevo protagonista a esta historia: El Dr. Henry Rosenberg, anestesiólogo del hospital Saint Barnabas en New Jersey, Estados Unidos. Él fue uno de los que fundó la Malignant Hyperthermia Association of the United States (MHAUS)³⁴. Esta organización se ha preocupado de asesorar a pacientes que han padecido esta enfermedad, a sus familiares y anestesiólogos. Por esta labor recibió el 2015 la mayor distinción³⁵ que confiere la American Society of Anesthesiologists: "*The Distinguished Service Award*".

El Dr. Rosenberg también implementó una línea telefónica ("Hot-Line") que provee apoyo telefónico permanente de expertos ante un episodio. Esta iniciativa fue emulada en Chile en los años 90' por los Dres. Ítalo Zamudio y Francisco Asenjo, pero lamenta-

*** Cuyo nombre fue imposible de averiguar.

****A raíz de un caso de hipertermia maligna ocurrido el 6 de marzo de 2017 en la Clínica Dávila.

blemente no se perpetuó en el tiempo.

En 1990 se identificó el locus cromosómico en donde residía la mutación responsable de la hipertermia maligna. Este era el gen RYR1, encargado de codificar el canal de transporte de calcio del músculo esquelético³⁶. Se identificaron más de 300 mutaciones de este gen asociadas a hipertermia maligna.

El mapeo genético de la enfermedad condujo a desarrollar test diagnósticos que identificaran estas mutaciones³⁷. Estas determinaciones se hicieron realidad con el advenimiento del tercer milenio. Se pensó que estos métodos diagnósticos con análisis de ADN iban a constituir un modo más eficiente y menos invasivo de *screening* que reemplazaría al IVCT. El problema está en que sólo 50-70% de los casos de hipertermia maligna se asocian a mutación del mencionado gen. Este grado de heterogeneidad ha redundado en que el tradicional IVCT no ha sido suplantado como Gold standard³⁷.

Epílogo

Corolario de esta historia es que pese a los avances aquí descritos, los anestesiólogos aún somos vulnerables a esta letal y solapada enfermedad. Sus agentes desencadenantes siguen teniendo un extenso uso, especialmente los halogenados. Hasta hoy, la única herramienta preventiva disponible es la anamnesis, la que constituye un instrumento diagnóstico bastante ineficiente. Paradójicamente el principal escudo frente a este mal aún sigue siendo el históricamente protector: su rara ocurrencia y por supuesto la presencia de un anestesiólogo suspicaz como Villiers.

Agradecimientos

Agradezco a los anestesiólogos Gabriela Montt y Jaime Molina por la amabilidad de revisar, corregir y agregar sugerencias a este manuscrito.

Referencias

- Eger EI, Westhorpe RN, Saidman LJ, Chapter II. 1846-1860: Following the discovery of anesthesia. En Edmond I Eger(ed.) En *The Wondrous Story of Anesthesia*. 2nd ed. New York Springer 2014. Pp 27-35.
- Gibson CL. *JAMA* 1900;35:1685.
- Johnson AB. *JAMA* 1900;35:1685.
- Brewer GE. *JAMA* 1900;35:1685.
- Tuttle JP. *JAMA* 1900;35:1685.
- Moschowitz AV. *JAMA* 1900;35:1685.
- Britt BA. A History of Malignant Hyperthermia. In: Britt BA, editor. *Malignant Hyperthermia*. Boston: Martinus Nijhoff Publishing; 1987.
- Britt BA. A History of Malignant Hyperthermia. En In: Britt BA (ed), editor. *Malignant Hyperthermia*. Boston: Martinus Nijhoff Publishing,; 1987.
- Harrison GG, Isaacs H. Malignant hyperthermia. An historical vignette. *Anaesthesia* 1992 Jan;47(1):54-6.
- Ombredanne L. De l'influence de l'anesthésique employé dans la ganèse des accidents postopératoires de pâleur-hyperthermie observés chez les nourrissons. *Rev Med Française* 1929;10:617.
- Bigler JA, McQUISTON WO. Body temperatures during anesthesia in infants and children. *J Am Med Assoc* 1951 Jun;146(6):551-6.
- Denborough MA, Lovell RR. Letter to the editor (Anaesthetic deaths in a family). *Lancet* 1960;2(7140):45.
- Ball C. Unravelling the mystery of malignant hyperthermia. *Anaesth Intensive Care* 2007 Jun;35 Suppl 1:26-31.
- Brown TC. Unexpected complications during anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2014 Mar;24(3):335-8.
- Denborough MA, Forster JF, Lovell RR, Maplestone PA, Villiers JD. Anaesthetic deaths in a family. *Br J Anaesth* 1962 Jun;34(6):395-6.
- Denborough M. Malignant hyperthermia. *Lancet* 1998 Oct;352(9134):1131-6.
- Denborough MA, Ebeling P, King JO, Zapf P. Myopathy and malignant hyperpyrexia. *Lancet* 1970 May;1(7657):1138-40.
- Kalow W, Britt BA, Terreau ME, Haist C. Metabolic error of muscle metabolism after recovery from malignant hyperthermia. *Lancet* 1970 Oct;2(7679):895-8.
- Furniss P. The etiology of malignant hyperpyrexia [Abridged]. *Proc R Soc Med* 1971 Feb;64(2):216-20.
- Herter M, Wilsdorf G. Die Bedeutung des Schweines für die Fleischversorgung. Volume 270. Berlin: Arbeiten der Deutscher Landwirtschaft-Gesellschaft; 1914.
- Hall LW, Woolf N, Bradley JW, Jolly DW. Unusual reaction to suxamethonium chloride. *BMJ* 1966 Nov;2(5525):1305.
- Harrison GG, Biebuyck JF, Terblanche J, Dent DM, Hickman R, Saunders SJ. Hyperpyrexia during anaesthesia. *BMJ* 1968 Sep;3(5618):594-5.
- Denborough MA, Hird FJ, King JO et al. Mitochondrial and other studies in Australian Landrace pigs affected with malignant hyperpyrexia. In: Gordon RA, Britt BA, Kalow W, eds. *International Symposium on Malignant Hyperthermia*. Springfield, Illinois: Charles C Thomas. 1973: 229-237.

23. Fleming WB, Hueston JT, Stubbe JL, Villiers JD. Two episodes of cardiac arrest in one week; full recovery after cardiac massage. *BMJ* 1960 Jan;1(5167):157-60.
24. Moulds RF, Denborough MA. Procaine in malignant hyperpyrexia. *BMJ* 1972 Dec;4(5839):526-8.
25. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M, Weissborn R, Wappler F. Dantrolene—a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments. *Anaesthesia* 2004 Apr;59(4):364–73.
26. Harrison GG. Control of the malignant hyperpyrexia syndrome in MHS swine by dantrolene sodium. *Br J Anaesth* 1975 Jan;47(1):62-5.
27. King MR, Firth PG, Yaster M, Ahmed Z, Mai CL. Malignant hyperthermia in the early days of pediatric anesthesia: an interview with anesthesiology pioneer, Dr. John F. Ryan. *Paediatr Anaesth* 2015 Sep;25(9):871-6.
28. Kolb ME, Horne ML, Martz R. Dantrolene in human malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1982 Apr;56(4):254-62.
29. Dantrolene sodium approved for malignant hyperthermia. *FDA Drug Bull* 1979 Nov;9(5):27.
29. Kalow W, Britt BA, Richter A. The caffeine test of isolated human muscle in relation to malignant hyperthermia. *Can Anaesth Soc J* 1977 Nov;24(6):678-94.
30. McCarthy TV, Healy JM, Heffron JJ, Lehane M, Deufel T, Lehmann-Horn F et al. Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2. *Nature* 1990 Feb;343(6258):562-4.
31. Advisory Report on Anaesthesiology, Part 1: Recent developments in Anaesthesiology, Committee of the Health Council of the Netherlands, 1978.
32. Baudendistel L, Goudsouzian N, Cote' C, Strafford M. End-tidal CO2 monitoring. Its use in the diagnosis and management of malignant hyperthermia [case Report]. *Anaesthesia* 1984 Oct;39(10):1000-3.
33. Glahn KP, Ellis FR, Halsall PJ, Müller CR, Snoeck MM, Urwyler A et al.; European Malignant Hyperthermia Group. Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group. *Br J Anaesth* 2010 Oct;105(4):417-20.
34. <https://www.mhaus.org/>
35. RWJ Barnabas Health [homepage on the internet]. West Orange NJ. American Society Of Anesthesiologists Presents Highest Honor To Henry Rosenberg, M.D., Director Of Medical Education And Clinical Research, Saint Barnabas Medical Center, New Jersey.[cited 2017 march 6]. Available from: <http://www.barnabashealth.org>
36. Urwyler A, Deufel T, McCarthy T, West S; European Malignant Hyperthermia Group. Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *Br J Anaesth* 2001 Feb;86(2):283-7.
37. Hopkins PM, Rüffert H, Snoeck MM, Girard T, Glahn KP, Ellis FR et al.; European Malignant Hyperthermia Group. European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility. *Br J Anaesth* 2015 Oct;115(4):531-9.