



Presentación, diagnóstico y tratamiento de hipertermia maligna

Clinical presentation, diagnosis and treatment of malignant hyperthermia



¹**Dr. Andrés Josué Carranza Zamora**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-1530-507X>

²**Dra. Valeria Mora Sandino**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0002-7055-3896>

³**Dr. Esteban Villalobos Vega**

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0000-0003-2521-0656>

RECIBIDO

28/02/2020

CORREGIDO

28/03/2020

ACEPTADO

04/04/2020

RESUMEN

La hipertermia maligna es una enfermedad sindrómica, autosómico dominante, asociado a la mutación del gen de rianodina, secundaria a una reacción idiosincrática a la exposición de fármacos anestésicos como los bloqueadores neuromusculares y agentes halogenados. Existe una predisposición por el sexo masculino en todas las edades. La fisiopatología se basa en un movimiento de iones de calcio del retículo sarcoplasmático al citosol, lo que produce en la célula muscular una contracción persistente, metabolismo anaerobio, pérdida de la homeostasis y muerte celular. La taquicardia sinusal, el espasmo del músculo masetero, la acidosis mixta, taquipnea, hipercarbia y arritmias son signos clínicos tempranos. El diagnóstico se basa en el test de contractura halotano-cafeína, pruebas genéticas y la escala de sospecha clínica Bandschapp. El dantroleno se considera el pilar farmacológico para el tratamiento de esta patología.

PALABRAS CLAVE: hipertermia maligna; dantroleno; proteína quinasa C; trastornos del metabolismo del calcio; músculo masetero; rianodina, halotano.

¹Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). cod. [MED16385](#). andrescarranzazamora@gmail.com

²Médica general, graduada de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). cod. [MED15440](#). valesandino17@hotmail.com

³Médico general, graduado de la Universidad de Iberoamérica (UNIBE). cod. [MED15475](#). evillalobos61@hotmail.com



ABSTRACT

Malignant hyperthermia is an autosomal dominant syndromic disease, associated with the ryanodine gene mutation, secondary to an idiosyncratic reaction to the exposure of anesthetic drugs such as neuromuscular blockers and halogenated agents. There is a predisposition for male sex at all ages. The pathophysiology is based on a movement of calcium ions from the sarcoplasmic reticulum to the cytosol, which produces a persistent contraction in the muscle cell, anaerobic metabolism, loss of homeostasis and cell death. Sinus tachycardia, masseter muscle spasm, mixed acidosis, tachypnea, hypercarbia and arrhythmias are early clinical signs. The diagnosis is based on the halothane-caffeine contracture test, genetic tests and the Bandschapp clinical suspicion scale. dantrolene is considered the pharmacological pillar for the treatment of this pathology.

KEYWORDS: malignant hyperthermia; dantrolene; protein kinase C; calcium metabolism disorders; masseter muscle; ryanodine, halothane.

INTRODUCCIÓN

La hipertermia maligna es una enfermedad sindrómica, de carácter autosómico dominante, de penetrancia incompleta, secundaria a una reacción idiosincrática a la exposición de fármacos anestésicos como los bloqueadores neuromusculares y agentes halogenados (1,2). Los estudios genómicos demuestran que el origen de esta entidad es secundaria a una mutación del receptor de rianodina tipo 1 localizado en el sistema retículo endotelial; este receptor ante la exposición de agentes precipitantes, genera la liberación súbita de calcio en el músculo esquelético, provocando la contracción muscular mantenida, signo característico de este síndrome (1, 2).

En la revisión elaborada por Penido da Costa et al. propone que el 80% de las mutaciones asociadas a esta patología suceden a nivel del cromosoma 19q, además, se han descrito más de 19 tipos

de mutaciones a nivel del receptor de rianodina (3).

Los primeros reportes históricos acerca de hipertermia maligna yacen a inicios del siglo XIX, con la introducción de agentes inhalados como el éter y cloroformo (1). Durante el siglo XX se reportaron múltiples casos de elevación de la temperatura corporal asociado a muerte perioperatoria en la población pediátrica. La muerte de estos pacientes hizo reflexionar a los profesionales en salud de la época que la medición “in vivo” de la temperatura, signo que no se cuantificaba, en los pacientes sometidos a agentes anestésicos podría repercutir en la prevención de complicaciones peri y postoperatorias (4).

El primer reporte histórico oficial de hipertermia maligna se origina de la isla continental de Australia, en el año de 1960, durante una intervención quirúrgica un paciente sufrió choque circulatorio y

elevación súbita de la temperatura corporal tras exponerse a anestésicos halogenados (4).

Debido al desconocimiento sobre esta enfermedad y falta de opciones terapéuticas para el manejo de la misma, las tasas de mortalidad alcanzaron hasta un 80%. La introducción de nuevos fármacos anestésicos y la administración de dantroleno, como piedra angular en el tratamiento de esta enfermedad, logró una reducción en la tasa de mortalidad en un 5% (5).

El objetivo de esta revisión bibliográfica consiste en brindar datos concisos y dirigidos con respecto a la fisiopatología, clínica, diagnóstico y tratamiento de la hipertermia maligna.

MÉTODO

Para este artículo de revisión, se buscaron artículos en distintas bases de datos como Ebsco, Medline y PubMed. En total se obtuvieron 25 artículos sobre esta entidad clínica.

Dentro de los criterios inclusión: Yacen bibliografías del 2016 a la actualidad, revisiones con énfasis en la historia, epidemiología, causas, factores de riesgo, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento en pacientes con hipertermia maligna.

En los criterios de exclusión, no se contemplaron artículos con antigüedad mayor al 2016, revisiones bibliográficas con otra énfasis a enfermedades metabólicas, boletines informativos o estudios de cohorte.

Se revisaron 16 artículos bibliográficos entre los años 2016 - 2019. Doce de los artículos, su idioma original es el inglés, uno en portugués y los tres restantes su idioma original es el español. Se incluyen

países como: México, Uruguay, Brasil, Perú, Chile, Costa Rica, España y Colombia.

EPIDEMIOLOGÍA

A pesar de múltiples investigaciones, la incidencia de esta enfermedad aún no presenta una cifra exacta, el instituto San Carlos ubicado en España, calcularon una tasa de 1 / 40.000 casos en adultos y 1 / 14. 000 en niños (6).

En otras investigaciones se observa una tasa de incidencia de 1 / 15. 000 en niños y adolescentes; y de 1 de 50.000 a 150.000 en pacientes adultos (1).

Estudios epidemiológicos han demostrado una predisposición por el sexo masculino en todas las edades. En grupos etarios como lactantes y adultos mayores se ha observado que la posibilidad de desarrollar esta patología es menor (3, 6). Brandy et al. en sus investigaciones estima una tasa de prevalencia de 0,96 por cada 100.000 procedimientos quirúrgicos (1).

FACTORES DE RIESGO

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de hipertermia maligna, destaca la presencia de la mutación del gen RYR 1. Además, la existencia de relación familiar sanguínea con un paciente que desarrolló esta enfermedad, asociado a la determinación de niveles elevados de CPK plasmáticos, se considera como un paciente susceptible (6).

La exposición ha anestésicos inhalados como el sevoflurano, desflurano, isoflurano y enflurano se considera factor de riesgo para el desarrollo de esta patología en pacientes genéticamente

susceptibles (1). La administración de bloqueadores neuromusculares de tipo despolarizante, como la succinilcolina y algunos medicamentos antiarrítmicos derivados de los bloqueadores de canales de calcio, han demostrado asociación inequívoca con la patogenia de esta enfermedad (3,6).

Es importante recalcar que todo paciente susceptible a desarrollar esta enfermedad hipermetabólica no necesariamente va a presentar alteraciones de la temperatura corporal en su primera exposición a agentes farmacológicos gatillo. Investigaciones observacionales han demostrado que más de un 50% de los pacientes con mutaciones genéticas en el gen RYR1 se han expuesto anteriormente hasta dos o tres veces a intervenciones anestésicas con fármacos de riesgo (5).

Ortega et al. en su investigación "Hipertermia Maligna", indica que los pacientes con osteogénesis imperfecta, síndrome neuroléptico maligno, miopatías congénitas y distrofias musculares se consideran grupos de riesgo a desarrollar esta enfermedad (5).

FISIOPATOLOGÍA

La hipertermia maligna se caracteriza por ser un estado hipermetabólico de la célula del sistema músculo esquelético, secundario a una mutación a nivel de la proteína de rianodina; específicamente en el receptor RYR1, encargados de modular los niveles de calcio entre el retículo sarcoplasmático y el citoplasma (7).

En la actualidad, investigaciones científicas han demostrado alrededor de 40 mutaciones genéticas del receptor implicado en esta patología. Debido a

que la hipertermia maligna se hereda mediante un patrón autosómico dominante, se estima que los hijos y hermanos de pacientes susceptibles tienen un riesgo aproximado de 50% de heredar el gen defectuoso y por lo tanto presentan un mayor riesgo de ser susceptibles a desarrollar la enfermedad clínica durante un proceso anestésico (4).

Tiene gran importancia en la patogenia de esta enfermedad, el receptor dihidropiridínicos tipo L localizados en los túbulos transversales en el sistema retículo sarcoplasmático, el cual en la etapa de despolarización celular sufre un cambio en su estructura molecular, produciendo una liberación exagerada de calcio del retículo sarcoplasmático al citosol (3).

La unión funcional entre los receptores mencionados anteriormente se le atribuye el nombre de "acoplamiento de excitación-contracción", y son los encargados de transformar el estímulo eléctrico proveniente del sistema nervioso central en un impulso químico, y de esta forma producir la contracción muscular (3).

En pacientes susceptibles a desarrollar hipertermia maligna, ante la exposición de agentes precipitantes se inicia el movimiento desproporcionado de iones de calcio del retículo sarcoplasmático al citosol, lo que produce en la célula muscular una contracción persistente. Esta serie de eventos lleva a corto plazo a la disminución de los niveles de adenosina trifosfato, aumento del metabolismo celular, generación de glucólisis anaerobio, aumento de la producción de dióxido de carbono, acidosis láctica, liberación de potasio y creatina quinasa, con daño consiguiente

de la membrana celular y pérdida de la homeostasis intracelular (8). Fármacos como el óxido nítrico, relajantes musculares no despolarizantes, ketamina, propofol, etomidato, tiopental sódico, anestésicos locales, opioides, benzodiacepinas, no son gatillantes y se consideran seguros de usar en pacientes susceptibles (5,6).

CLÍNICA

En el paciente con predisposición a desarrollar esta patología el cuadro clínico puede iniciar desde el momento de la administración de los anestésicos hasta 24 horas después del evento desencadenante, además, estudios describen que la media de inicio de los primeros signos clínicos es de 45 minutos posterior la causa gatillante (1).

La clínica varía desde un cuadro asintomático hasta la paro cardiorrespiratorio se ha descrito que el uso de halotano y succinilcolina presentan mayor riesgo de desarrollar hipertermia maligna fulminante (6).

Autores indican en investigaciones recientes, que el cuadro clínico de esta patología suele variar sus manifestaciones clínicas con relación de las características constitucionales del afectado, en pacientes jóvenes y con mayor masa muscular el cuadro suele ser más dramático (5).

La taquicardia sinusal y el espasmo del músculo masetero son los primeros signos tempranos en el diagnóstico de hipertermia maligna en el perioperatorio. El uso de bloqueadores neuromusculares como la succinilcolina se ha relacionado con el espasmo del masetero a los 25 minutos del inicio de la inducción (5).

Otros signos precoces que se manifiestan en este cuadro

hipermetabólico son la acidosis mixta, taquipnea, hipercarbia y arritmias. La mioglobulinuria, elevación del potasio, temperatura y de la creatina fosfatoquinasa (CPK) son signos tardíos observados en estos pacientes (6).

En etapas posteriores, sin un manejo pronto o adecuado, se observa coagulopatía, edema agudo de pulmón y fibrilación ventricular (9).

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de esta entidad se ha propuesto distintos estudios y escalas de sospecha clínica; como el test de contractura halotano-cafeína, pruebas genéticas basadas en la detección de mutación del gen RYR1, cuantificación de los niveles de CPK plasmáticos y la escala de sospecha clínica Bandschapp (1,7).

El test de contractura muscular con halotano-cafeína, se considera como el "gold-standart" para el diagnóstico de esta entidad, consiste en exponer un fragmento del vasto medialis del muslo a estas sustancias, las cuales son agonistas directos de los receptores de rianodina.

El protocolo varía dependiendo del área geográfica donde se realiza la prueba. El protocolo Europeo (EMMG) posee una sensibilidad del 99% y una especificidad del 94%, mientras que el protocolo Americano (NAMHG) alcanza una sensibilidad del 97% y una especificidad del 78% (1,5).

Las siguientes son indicaciones para la realización del test de contractura (10):

- Pacientes con historia sospechosa de hipertermia maligna.
- Padres o hijos de pacientes con antecedente de hipertermia maligna.

El desarrollo de estudios genéticos para la identificación del gen anómalo en esta patología datan de 1998, y se basan en la identificación de mutaciones en el receptor RYR1, sin embargo, su realización está indicada únicamente en pacientes con antecedentes heredo familiares de hipertermia maligna (5).

Hace 25 años un panel de expertos se congregó bajo la tutela de la North American Malignant Hyperthermia Registry (NAMHR), para definir una escala de sospecha diagnóstica de hipertermia maligna, la cual valora parámetros como rigidez muscular, ruptura muscular, hipercapnia, hipertermia, arritmias, historia familiar y otros (gasometría y reversión con dantroleno). Esta escala brinda un intervalo de confianza del 95% (1,7).

En la **TABLA 1**, se observa la escala de clasificación clínica de Bandschapp, la cual asigna un puntaje de sospecha diagnóstica de acuerdo a criterios clínicos:

1. 0-2: casi nunca
2. 3-9: improbable
3. 10-19: poco probable
4. 20-34: un poco más probable
5. 35-49: muy probable
6. Mayor de 50: certeza

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- **Síndrome Neuroléptico Maligno:** se describe por el médico francés Jean Delay en los años 60, y la triada clásica observada en estos pacientes es rigidez muscular, hipertermia y encefalopatía (11). Esta enfermedad se ha descrito como una reacción de tipo

idiosincrática, asociado a la administración de fármacos de la familia de los neurolepticos, por ejemplo el haloperidol y la clorpromazina. Se ha postulado que la fisiopatología de esta enfermedad hipermetabólica se relaciona con estimulación anómala de los receptores dopaminérgicos tipo 2 (12).

- **Síndrome serotoninérgico:** es una enfermedad que se caracteriza por un aumento en los niveles de serotonina secundario a la utilización de fármacos o sustancias agonistas de estos receptores a nivel central y periférico. Este síndrome se asocia con la estimulación de los receptores 5-HT1A y 5-HT2A (13).

Los antidepresivos de la clase inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (Sertralina, Fluoxetina), los inhibidores de la monoaminoxidasa y los antidepresivos tricíclicos presenta una fuerte asociación con el desarrollo de este síndrome (14).

El diagnóstico se sospecha ante la presencia de la tríada clínica: hiperactividad muscular (hiperreflexia, mioclonus), hiperactividad autonómica (hipertermia, hipertensión y taquicardia) y alteración del estado de conciencia (confusión mental, agitación) (13,14).

Otras condiciones médicas que se deben considerar como diagnósticos diferenciales de hipertermia maligna son: feocromocitoma, alteración en el funcionamiento de la máquina anestésica, drogas, tirotoxicosis y sepsis (7).

TABLA 1. Escala de clasificación clínica de hipertermia maligna		
Proceso	Criterio Clínico	Puntos
Rigidez muscular	Rigidez muscular generalizada	15
	Rigidez del masetero inducida por succinilcolina	15
Ruptura muscular	Creatina quinasa > 20.000UI después del uso de succinilcolina	15
	Creatina quinasa > 10.000UI después del uso de anestésicos / NO succinilcolina	15
	Coloración de orina (cola) en periodo perioperatorio	10
	Mioglobinuria > 60ug/L	5
	Mioglobinemia > 170ug/L	5
	Potasio plasmático > 6mEq/L (en ausencia de falla renal)	3
Hipercapnia	ET CO ₂ > 55mmHg o PaCO ₂ > 60mmHg (ventilación controlada)	15
	ET CO ₂ > 60 mmHg o PaCO ₂ > 65 mmHg (ventilación espontánea)	15
	Taquipnea inexplicada	10
Hipertermia	Rápido aumento de temperatura	15
	Inadecuada temperatura > 38.5 °C	10
Arritmias	Inexplicable taquicardia sinusal	3
	Taquicardia ventricular o fibrilación ventricular	3
Historia familiar	Con historia de hipertermia maligna positiva en parientes de primer grado	15
	Sin historia familiar en parientes de primer grado	5
Otros	Exceso de base > 8mEq/L	10
	pH < 7.25	10
	Rápida reversión de los signos de hipertermia maligna con dantroleno	5
Puntaje		199
Abreviaturas: ET CO ₂ : dióxido de carbono espiratorio final		
Fuente: Guzman C, Gallegos M. Hipertermia maligna: A propósito de un caso - Revista Chilena de Anestesia [Internet]. Revista Chilena de Anestesia. 2017 [cited 2 January 2020]. Available from: https://revistachilenadeanestesia.cl/hipertermia-maligna-a-proposito-de-un-caso/		

TRATAMIENTO

A continuación se citan los pasos básicos para el abordaje de un paciente con sospecha por hipertermia maligna: (1,8,15):

1. Solicitar ayuda al profesional de salud presente con mayor experiencia.
2. Suspender de forma inmediata la administración de agentes halogenados y bloqueadores neuromusculares.
3. Aumentar los niveles de ventilación 2 a 3 veces al volumen minuto y oxigenar al 100%.
4. Comenzar terapia farmacológica con dantroleno 2.5mg/kg y repetir cada 3 a 5 minutos, o hasta cesar la signos clínicos. Dosis máxima 10mg/kg. Posterior a resolver crisis aguda, se debe mantener infusión de dantroleno a 1mg/kg cada 6 horas, durante 24 horas.
5. Ante la presencia de acidosis se utiliza bicarbonato de sodio intravenoso.
6. Monitorización estrecha de la temperatura central (vejiga, nasofaringea, timpanica). En caso de persistir hipertermia, se debe de enfriar al paciente con soluciones estériles o compresas frías en las zonas expuestas de la superficie corporal.
7. Vigilancia de la diuresis en 2 ml/kg/hora, hidratación adecuada y administración de diuréticos en caso necesario, esto para prevenir la instauración de lesión renal aguda secundaria a mioglobinuria.
8. Realización de mediciones analíticas, como: coagulación, creatina quinasa cada 6 horas, niveles de potasio

plasmático, fórmula roja, mioglobina en suero y orina.

El dantroleno es un fármaco de uso intravenoso que genera un efecto relajante sobre el músculo esquelético con acción intracelular, disminuyendo los niveles de calcio en el retículo sarcoplasmático. Este medicamento, es el único aprobado para el tratamiento de la hipertermia maligna y su instauración precoz ayuda a reducir la mortalidad y complicaciones posteriores de un cuadro agudo de hipertermia maligna.

Los efectos adversos más frecuentes del uso de este fármaco son: tromboflebitis, debilidad muscular, dolor localizado, eritema, síntomas gastrointestinales, cefalea, secreciones excesivas y derrame pleural (16).

CONCLUSIONES

La hipertermia maligna es una enfermedad hipermetabólica provocada por la exposición a fármacos anestésicos como los bloqueadores neuromusculares y agentes halogenados. Esta condición es una reacción adversa medicamentosa de tipo idiosincrático y es mediada secundariamente por mutaciones genéticas en el receptor de rianodina en el músculo esquelético.

El evento clave de la fisiopatología de esta enfermedad radica en la respuesta inadecuada de los receptores dihidropiridínicos tipo L, que al ser expuestos a agentes precipitantes, producen una liberación excesiva de calcio del retículo sarcoplasmático al citosol, generando la contracción muscular mantenida y una cascada de eventos bioquímicos que con llevan al agotamiento de adenosina trifosfato,

pérdida de la homeostasis intracelular y apoptosis.

La elevación de la temperatura corporal, rigidez de músculo masetero y la elevación de los niveles de creatinina fosfoquinasa son signos clínicos claves para el diagnóstico de enfermedad.

El test de contractura halotano - cafeína, pruebas genéticas basadas en la identificación de mutaciones en el gen RYR1 y la escala de sospecha clínica de Bandschapp, son pilares fundamentales para el diagnóstico de esta entidad.

La escala de Bandschapp, es una herramienta útil para valorar la sospecha de padecer esta enfermedad hipermetabólica, valora distintos parámetros clínicos y analíticos como lo son la rigidez muscular, ruptura muscular, hipercapnia, hipertermia,

arritmias, historia familiar, gasometría y la reversión con la administración de dantroleno. Con una puntuación mayor a 50 se considera un diagnóstico de certeza, con un intervalo de confianza de más del 90%.

La administración temprana de dantroleno es la única terapia farmacológica que ha evidenciado disminución en la mortalidad y las secuelas posteriores en pacientes con diagnóstico de hipertermia maligna.

La monitorización de la temperatura central, medición de diuresis, y pruebas analíticas como análisis cuantitativo de electrolitos, mioglobina, tiempos de coagulación y gasometría arterial son parte esencial del manejo integral de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Lanzilotta P, Cristiani F. [Internet]. Scielo.edu.uy. 2017 [cited 12 December 2019]. Available from: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/aar/v29n2/1688-1273-aar-29-02-00001.pdf>
2. Carazas B, Bravo C, Madrid V. Hipertermia Maligna, Caso Resuelto [Internet]. Cuerpomedico.hdosdemayo.gob.pe. 2020 [cited 7 December 2019]. Available from: <http://cuerpomedico.hdosdemayo.gob.pe/index.php/revistamedicacarrionica/article/view/242>
3. Costa W, Menezes T, Bomfá G, Souza R, Menezes P, Motta L. Malignant hyperthermia: reviewing important aspects. 2017. <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-16-00186>
4. Ojeda D. Hipertermia maligna. Aspectos históricos. - Revista Chilena de Anestesia [Internet]. Revista Chilena de Anestesia. 2017 [cited 2 December 2017]. Available from: <https://revistachilenadeanestesia.cl/hipertermia-maligna/>
5. Ortega-García J, Lopez-Ramirez A. [Internet]. Medigraphic.com. 2018 [cited 15 December 2019]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2018/cma182g.pdf>
6. Kollmann-Camaiora A, Alsina E, Domínguez A, del Blanco B, Yepes M, Guerrero J et al. Protocolo clínico asistencial de manejo de la hipertermia maligna [Internet]. 2020 [cited 8 January 2020]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034935616300809>

7. Guzman C, Gallegos M. Hipertermia maligna: A propósito de un caso - Revista Chilena de Anestesia [Internet]. Revista Chilena de Anestesia. 2017 [cited 2 January 2020]. Available from: <https://revistachilenadeanestesia.cl/hipertermia-maligna-a-proposito-de-un-caso/>
8. Mystica M, Titato S. [Internet]. Revista.sobecc.org.br. 2017 [cited 9 December 2019]. Available from: https://revista.sobecc.org.br/sobecc/article/download/153/pdf_1
9. Taffarella P, Koffmanb F, Ziffermana A, Degiuseppea S. Síndrome de hipertermia maligna: a propósito de un caso clínico [Internet]. studylib.es. 2015 [cited 6 December 2019]. Available from: <https://studylib.es/doc/8226583/s%C3%ADndrome-de-hipertermia-maligna--a-prop%C3%B3sito-de-un-caso-c...>
10. Baquero Molina N. [Internet]. 2018 [cited 13 December 2020]. Available from: http://190.25.230.149/Documents/Hipertermia_Maligna.pdf
11. Marin A, Arango C, Camargo P. [Internet]. Rev.aetox.es. 2018 [cited 3 December 2019]. Available from: <http://rev.aetox.es/wp/wp-content/uploads/2018/10/Revista-de-Toxicologia-35.1-11-14.pdf>
12. Ortega Chavarría M, Díaz Greene E, Díaz F. Síndrome neuroléptico maligno [Internet]. Anestesia.org.ar. 2019 [cited 14 December 2019]. Available from: https://www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/1/1/202/c.php
13. Batista R, Cunha S. revista medicina interna.: consulta de edições [Internet]. Revista.spmi.pt. 2018 [cited 4 January 2020]. Available from: http://revista.spmi.pt/site/revista_detalhe.php?id=99&lingua=pt
14. Chiappa V, Gonzalez G. NEJM Week of 28th July 2016 (#53) [Internet]. Bsanejm.blogspot.com. 2016 [cited 10 January 2020]. Available from: <https://bsanejm.blogspot.com/2016/08/nejm-week-of-28th-july-2016-53.html>
15. Mora B. Hipertermia maligna (hm) [Internet]. Dialnet. 2020 [cited 12 January 2020]. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7070363>
16. Giraldo D, Arrendo M, Rincon D. [Internet]. Scielo.org.co. 2018 [cited 9 January 2020]. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rca/v46n2/0120-3347-rca-46-02-152.pdf>