



# REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology  
www.sba.com.br



## INFORMACIONES CLINICAS

### Recrudescencia Fatal de Hipertermia Maligna en Lactante con el Síndrome de Moebius. Relato de Caso

Cláudia Regina Fernandes\* <sup>2</sup>, Washington Aspiculeta Pinto Filho <sup>1</sup>, Lia Cavalcante Cezar <sup>3</sup>,  
Josenília Maria Alves Gomes <sup>4</sup>, Glauco Kleming Florencio da Cunha <sup>5</sup>

1. TSA; Profesora Doctora del Curso de Medicina, *Universidade de Fortaleza* (Unifor); Responsable del CET/MEC/SBA/ Hospital Universitario Walter Cantídio, Universidade Federal de Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil
  2. TSA; Corresponsable del CET/MEC/SBA/ Hospital Universitario Walter Cantídio, UFC; Anestesiólogo del Hospital Infantil Albert Sabin, Secretaria de Sanidad de Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil
  3. Médica en especialización en Anestesiología, CET/MEC/SBA; Hospital Universitario Walter Cantídio, UFC, Fortaleza, Ceará, Brasil
  4. TSA; Profesora Doctora de la Facultad de Medicina, UFC; Supervisora Pedagógica del Curso de Medicina, Unifor; Responsable del CET/MEC/SBA Oziel de Sousa Lima, Santa Casa de Misericórdia de Sobral, UFC, Fortaleza, Ceará, Brasil
  5. TSA; Magíster en Sanidad Pública por la Universidad del Estado de Ceará; Corresponsable del CET/MEC/SBA, Hospital Universitario Walter Cantídio, UFC; Jefe del Centro Quirúrgico del Hospital Infantil Albert Sabin, Fortaleza, Ceará, Brasil
- Artículo recibido de la Universidad de Fortaleza (Unifor), Fortaleza, Ceará, Brasil.

Artículo sometido el 7 de abril de 2012. Aprobado para su publicación el 12 de junio de 2012.

#### DESCRIPTORES:

Hipertermia Maligna;  
ANESTÉSICOS, Volátil,  
sevoflurano;  
BOQUEANTE  
NEUROMUSCULAR,  
Succinilcolina;  
Síndrome de Moebius.

#### Resumen

Justificativa y objetivos: La hipertermia maligna (HM) es un trastorno farmacogenético de la musculatura esquelética, caracterizado por un estado hipermetabólico después de la anestesia con la succinilcolina y/o agentes anestésicos volátiles. Varios síndromes neuromusculares están asociados con la susceptibilidad, sin embargo el síndrome de Moebius no se describe. El dantroleno es el fármaco de elección para el tratamiento. La recrudescencia puede ocurrir incluso en un 20% de los casos después del tratamiento del evento inicial.

Relato del Caso: Lactante, masculino, primer gemelo, 7 meses, 6,5 kg. Portador del síndrome de Moebius. Ingresado para la corrección del pie zambo congénito. Presentó HM después de la exposición al sevoflurano y a la succinilcolina, que fue rápidamente revertida con dantroleno, siendo que el fármaco se mantuvo por 24 horas. Diez horas después de la interrupción del dantroleno, hubo recrudescencia de la HM, que no respondió satisfactoriamente al tratamiento y la paciente falleció.

Discusión: Enfermedades musculoesqueléticas en niños están asociadas con el aumento de riesgo para el desarrollo de MH, aunque el síndrome de Moebius todavía no haya sido descrito. El dantroleno es un fármaco de elección para el tratamiento del síndrome, y está indicada la profilaxis durante las primeras 24 a 48 horas del episodio inicial. Los principales factores asociados con la recrudescencia son: tipo muscular, larga latencia después de la exposición anestésica y aumento de la temperatura. El niño tenía solamente un factor de riesgo. Este caso nos hace reflexionar sobre lo que debemos hacer con los niños que tengan la enfermedad musculoesquelética debiendo mantener el tratamiento durante 48 horas.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

\*Correspondencia para: E-mail: [claugifer@gmail.com](mailto:claugifer@gmail.com)

## Introducción

La hipertermia maligna (HM) es un trastorno farmacogenético de la musculatura esquelética, de carácter hereditario, caracterizada por un estado hipermetabólico después de la anestesia con la succinilcolina y/o agentes anestésicos volátiles<sup>1-3</sup>.

El diagnóstico inicial es clínico, caracterizado principalmente por la taquicardia y el aumento del dióxido de carbono espirado. En la fase tardía, se da un rápido aumento de la temperatura corporal y una extrema acidosis. Hay pérdida aguda del control de los niveles del ion calcio intracelular y el aumento descontrolado del metabolismo de la musculatura esquelética que puede llegar a una grave rabdomiólisis<sup>4</sup>.

En la década de los 1980, el test de contractura cafeína halotano se convirtió en el test de diagnóstico estándar oro para HM y una variedad de desórdenes neuromusculares asociados con la susceptibilidad al síndrome. Siendo descritas la distrofia muscular de Duchenne, miotonia congénita, distrofia miotónica, miopatías inespecíficas, *Central Core Disease*, King-Denborough, osteogénesis imperfecta y el síndrome de Schwartz-Jampel<sup>5</sup>.

La incidencia y la prevalencia de la HM pueden variar, sin diferencia en cuanto al sexo o a la etnia. La incidencia varía de acuerdo con la edad, aproximadamente 1:50.000 adultos y 1:15.000 niños<sup>6-10</sup>.

El mecanismo fisiopatológico está asociado con la mutación del receptor rianodina tipo 1 (RYR1), que es el responsable de la liberación de calcio del retículo sarcoplasmático. En aproximadamente 50% de las familias susceptibles existe mutación en el RYR1<sup>11-13</sup>.

El apareamiento de HM puede ser observado en la primera exposición o en exposiciones posteriores a agentes halogenados<sup>14,15</sup>.

Hoy por hoy, el dantroleno todavía permanece siendo la base primaria para el éxito terapéutico de la HM<sup>16,17</sup>.

La recrudescencia del síndrome puede suceder en un 20% de los casos, la mayoría ocurriendo en 16 horas desde el surgimiento del cuadro clínico inicial<sup>18</sup>.

El síndrome de Moebius es un trastorno raro, caracterizado por la parálisis facial uni o bilateral y por defectos de movimientos extraoculares, secundario a la parálisis congénita de los nervios facial (VII) y abducente (VI)<sup>19,20</sup>. Viene acompañada de la disfunción de otros nervios craneales, anomalías orofaciales, hipotonía musculoesquelética y anomalías ortopédicas, entre ellas el pie zambo congénito<sup>21</sup>.

Hasta el momento no existe una descripción en la literatura acerca de la asociación entre el síndrome de Moebius y la hipertermia maligna. El objetivo de este relato es describir un caso de hipertermia maligna en un lactante portador del síndrome de Moebius, el manejo y su resultado.

## Relato del Caso

Lactante, masculino, gemelo primero, 7 meses, 6,5 kg, con un historial de prematuridad, nació con 34 semanas de edad gestacional, portador del síndrome de Moebius. Fue ingresado para la corrección quirúrgica del pie zambo congénito. Tenía un desarrollo compatible con la edad. Los exámenes laboratoriales eran normales. Se negó una intervención quirúrgica previa y en la familia no había relatos de interacciones con anestesia general. A su llegada al quirófano, se

le monitorizó con electrocardioscopio, oximetría de pulso y presión arterial no invasiva. Después de la preoxigenación por 5 minutos, se inició la inducción inhalatoria con sevoflurano al 3%, seguido de venoclisis. Posteriormente a la exposición al halogenado, hubo hipertonía y agitación del lactante, que fue interpretada como la falta de un plan anestésico. Como conducta, se aumentó la concentración de sevoflurano para 8% y se administró atropina 20 mcg.kg<sup>-1</sup> y relajación muscular con succinilcolina 1 mg.kg<sup>-1</sup>, acusando hipertonía adicional, contracción muscular generalizada, incluso del músculo masetero, que imposibilitó la intubación orotraqueal y perjudicó la ventilación bajo mascarilla, con la consecuente desaturación. Se pensó en la hipótesis de HM, se interrumpió la administración del sevoflurano, se administró el rocuronio 1 mg.kg<sup>-1</sup> con el objetivo de facilitar la intubación orotraqueal. El niño fue intubado. La cirugía fue cancelada. El paciente fue monitorizado con P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, temperatura axilar y presión arterial invasiva. En los primeros 10 minutos después de la exposición a los agentes desencadenadores, hubo un progresivo aumento del P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> (niveles próximos a 80 mm Hg), a pesar de la hiperventilación; taquicardia (frecuencia inicial 150 lpm, con evolución para 180 lpm); hipertensión arterial (120/80 mm Hg) incluso usando el midazolam 0,1 mg.kg<sup>-1</sup>. Después de 20 minutos del evento, se observó la hipertermia (T = 38° C). Se recopilaron exámenes de laboratorio (gasometría arterial y electrolitos) y se instituyeron medidas generales y específicas para HM.

Se administró ringer con lactato con glucosa al 1% (20 mL.kg<sup>-1</sup>) y se procedió al enfriamiento con medios físicos (sistema de refrigeración de aire, compresas frías y suero enfriado). El paciente fue hiperventilado con O<sub>2</sub> al 100%, y se logró reducir el P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> a 45 mm Hg. Después de obtener el resultado de la gasometría arterial y electrolitos (Tabla 1), se diagnosticó acidosis metabólica mixta asociada a hiperpotasemia, administrándose NaHCO<sub>3</sub> 8,4% 1 mEq.kg<sup>-1</sup>, gluconato de calcio al 10% 20 mg.kg<sup>-1</sup>, bolo de ringer lactato 20 mL.kg<sup>-1</sup>, y se procedió al tratamiento específico para HM con dantroleno 2,5 mg.kg<sup>-1</sup>, que ocurrió aproximadamente 60 minutos después del inicio de los signos y de los síntomas.

Se observó una mejoría del cuadro general después de la administración del dantroleno. El lactante fue derivado todavía intubado y sedado a la Unidad de Cuidados Intensivos. El dantroleno se prescribió en una dosis de 1 mg.kg<sup>-1</sup> de 6/6h. Se recogió la curva laboratorial de los exámenes, para evaluar el grado de destrucción muscular, gasometría y electrolitos (Tabla 2). Los parámetros clínicos a su entrada a la UCI eran

**Tabla 1** Resultados de Gasometría Arterial e Eletrólitos.

Gasometría arterial	Electrolitos		
pH	7,17 mm Hg	Na+	139,7 mEq.L <sup>-1</sup>
pCO <sub>2</sub>	55,7 mm Hg	K+	5,1 mEq.L <sup>-1</sup>
pO <sub>2</sub>	297 mm Hg	Glucemia	334 mg.dL <sup>-1</sup>
SatO <sub>2</sub>	99%		
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> std	17,4 mEq.L <sup>-1</sup>		
BE	(-8,6)		

**Tabla 2** Curva Laboratorial de Exames em Terapia Intensiva (UTI).

Exámenes	Entrada en UCI	24 h después de la entrada en la UCI
pH	7,37	7,4
pO <sub>2</sub>	135 mm Hg	132,8 mm Hg
pCO <sub>2</sub>	45,1 mm Hg	40 mm Hg
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	25,5 mg.dL	24 mg.dL <sup>-1</sup>
SatO <sub>2</sub>	98%	98%
Na+	136 mEq.L <sup>-1</sup>	136 mEq.L <sup>-1</sup>
K+	5,1 mEq.L <sup>-1</sup>	3,17 mEq.L <sup>-1</sup>
Ca <sup>++</sup>	9,6 mg.dL <sup>-1</sup>	
TGO	78 U.L <sup>-1</sup>	50 U.L <sup>-1</sup>
TGP	23 U.L <sup>-1</sup>	25 U.L <sup>-1</sup>
LDH	1.691 U.L <sup>-1</sup>	
FA	452 U.L <sup>-1</sup>	
CPK	524 U.L <sup>-1</sup>	323 U.L <sup>-1</sup>
Glucemia	524 mg.dL <sup>-1</sup>	118 mg.dL <sup>-1</sup>

TGO: Transaminasa glutámico oxalacética; TGP: Transaminasa glutámico pirúvica; FA: Fosfatasa alcalina; CPK: Creatinofosfoquinasa; LDH: Lactato deshidrogenasa.

**Tabla 3** Resultados na Evolução de Gasometria Arterial e Eletrólitos.

Gasometría arterial		Electrolitos	
pH	6,8	Na+	122 mEq.L <sup>-1</sup>
pCO <sub>2</sub>	91 mm Hg	K+	6,6 mEq.L <sup>-1</sup>
pO <sub>2</sub>	113 mm Hg	Glucemia	425 mg.dL <sup>-1</sup>
SatO <sub>2</sub>	99%		
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> std	31 mEq.L <sup>-1</sup>		
BE	(-) 6		

satisfactorios. No ocurrió hipertermia, taquicardia, hipertensión o desaturación.

Durante 16 horas de permanencia en la UCI, el paciente se mantuvo en ventilación mecánica bajo sedación y analgesia continuadas, con midazolam y fentanilo, presentando parámetros fisiológicos. Continuamos con la administración de dantroleno 1 mg.kg<sup>-1</sup> de 6/6h, y se recogieron nuevos exámenes 24 horas después de su entrada a la UCI (Tabla 2). Tomando como base los parámetros clínicos que eran normales, y los exámenes de laboratorio, que también eran normales, se decidimos apagar la sedación e interrumpir el dantroleno 24 horas después del episodio de HM. Sin embargo, transcurridas 10 horas de la suspensión de aquellos y

alcanzando 36 horas del episodio de HM, con el niño todavía en ventilación mecánica, se comprobó la evolución con hipertensión 120/70 mm Hg y taquicardia 180 lpm, aunque afebril. Presentó insuficiencia respiratoria con SatO<sub>2</sub> llegando a 80%, a pesar de FiO<sub>2</sub> de 100%, a pesar de una ventilación mecánica apropiada y de una radiografía de tórax sin alteraciones. Se realizaron nuevos exámenes laboratoriales (Tabla 3), la gasometría arterial mostró una acidosis respiratoria importante, hipercalcemia e hiperglicemia. Quedaron arritmias cardíacas (extrasístoles), desaturación y bradicardia con parada cardiorrespiratoria (PCR). Se procedió al protocolo de PCR y se reintrodujo el dantroleno 1 mg.kg<sup>-1</sup>, sin éxito. El lactante falleció por PCR en asistolia.

## Discusión

La HM es una situación clínica potencialmente fatal. Los criterios usados en la Escala de Graduación Clínica para HM son: acidosis respiratoria caracterizada por CO<sub>2</sub> espirado (ETCO<sub>2</sub>) > 55 mm Hg; PaCO<sub>2</sub> observada en la gasometría arterial > 60 mm Hg; manifestación cardíaca inexplicada caracterizada por taquicardia sinusal, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular; acidosis metabólica demostrada por déficit de base > 8 mEq.L<sup>-1</sup>; pH < 7,25; rigidez muscular generalizada; importante rigidez del músculo masetero; lisis muscular representada por una concentración sérica de creatinofosfoquinasa (CPK) > 20.000 unidades.L<sup>-1</sup>; orina oscura; exceso de mioglobina dosificado en la orina o en el plasma; potasio plasmático > 6 mEq.L<sup>-1</sup>; elevación rápida de la temperatura; temperatura > 38,8°C; reversión rápida de los signos de HM con administración de dantroleno; elevación de la concentración sérica de creatinofosfoquinasa en reposo; historial familiar consistente con la herencia autosómica dominante<sup>22</sup>. El lactante en cuestión tenía criterios diagnósticos clínicos clásicos para la HM.

En un estudio norteamericano que analizó 286 casos de HM entre 1987 y 2006 se pudo notar que los signos clínicos que se manifestaron con más frecuencia fueron: hipercarbía (92,2%), taquicardia sinusal (72,9%), rápido aumento de la temperatura central (64,7%), rigidez muscular generalizada (40,8%), espasmo de masetero (26,7%) y sudoración (17,6%)<sup>23</sup>. Corroborando con las manifestaciones clínicas del lactante.

El punto esencial del manejo y del tratamiento de la crisis aguda es la inmediata interrupción del agente desencadenante, seguida de la hiperventilación, asociada con la administración de dantroleno en dosis de 2,5 mg.kg<sup>-1</sup>, que puede ser repetida hasta abortar la crisis de HM, siendo 10 mg.kg<sup>-1</sup> la dosis límite sugerida, y pudiendo aumentar esa dosificación dependiendo del caso. Se recomienda iniciar las medidas de enfriamiento; tratar arritmias si fuere preciso; no usar el bloqueador de canal de calcio; solicitar exámenes: gasometría arterial, electrolitos, creatinofosfoquinasa (CPK), mioglobina plasmática y urinaria, chequear perfil de coagulación a cada 6 a 12 horas; tratar la hipercalcemia cuando esté indicado; continuar con el dantroleno en la dosis de 1 mg.kg<sup>-1</sup> a cada 4 a 8 horas durante 24 a 48 horas. El débito urinario deseado es de 2 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, pudiendo ser estimulado con manitol, furosemida y fluidos se fuere preciso; evaluar la necesidad para la monitorización invasiva y la ventilación controlada mecánica; observar el paciente

en la Unidad de Cuidados Intensivos durante por lo menos 36 horas. Se recomienda derivar al paciente y a los parientes a un centro que realice test de contractura cafeína-halotano o test de ADN. Los pacientes que fueron afectados por HM deben recibir dantroleno y ser monitorizados de cerca por 48 a 72 horas, una vez que incluso pese al tratamiento con dantroleno, un 20% de ellos pueden presentar recrudescencia del síndrome<sup>18,22</sup>.

En el caso del lactante descrito, se secundaron todas las recomendaciones, siendo administrado el dantroleno a intervalos de 6/6 horas durante las 24 horas después del cuadro inicial, conforme a lo recomendado en la literatura, habiendo recrudescencia 10 horas después de la interrupción del tratamiento medicamentoso.

En la evaluación laboratorial posteriormente al evento, los test para la coagulación intravascular diseminada (CID) deben estar incluidos, como también la observación de mioglobinuria y la función renal. La CID es más frecuente cuando la temperatura corporal exceda los 41°C<sup>22</sup>. En el caso descrito, la lisis muscular no fue intensa, como quedó demostrado en los exámenes iniciales, y tampoco hubo mioglobinuria, tal vez debido a que el tratamiento fue instituido muy rápidamente.

Actualmente el dantroleno es el único tratamiento específico para la HM. Y ya que ese síndrome se presenta con signos inespecíficos y en razón de que la demora en la implantación de su tratamiento puede conllevar a la muerte, ese fármaco debe ser administrado en cuanto se sospeche de HM. Sin embargo, el dantroleno no está exento de complicaciones, siendo la hepatotoxicidad uno de sus potenciales efectos adversos<sup>15,24</sup>. En un análisis de 368 pacientes que recibieron el dantroleno para el tratamiento de HM, las complicaciones más frecuentes fueron: debilidad muscular (21,7%), flebitis (9%), incomodidad gastrointestinal (4,1%) y fracaso respiratorio (3,8%)<sup>25</sup>. Existen relatos de apnea en recién nacidos y en lactantes después del de ese fármaco<sup>26,27</sup>.

Teniendo en cuenta la toxicidad potencial del dantroleno y sus efectos relacionados con la depresión respiratoria en el lactante, junto con las complicaciones asociadas con la ventilación mecánica prolongada<sup>28</sup>, se decidió interrumpir el dantroleno 24 horas después. Desdichadamente acaeció una recrudescencia del síndrome 10 horas después de la interrupción del tratamiento.

La recrudescencia se define como el desarrollo de signos de HM 2 horas después del tratamiento del evento inicial. Los signos clínicos de recrudescencia incluyen un aumento de la frecuencia cardíaca, de la ventilación minuto para el mantenimiento de la PaCO<sub>2</sub> y el aumento de la temperatura. En un estudio caso-control se recolectaron datos de 308 pacientes que tenían HM, 63 recrudescientes y 245 del grupo control. La recrudescencia se dio entre 2,5 a 72 horas después del episodio de HM, con un 80% de los casos en las 16 horas iniciales. Los tres principales factores asociados con la recrudescencia fueron de tipo muscular, larga latencia del episodio de HM después de la inducción anestésica y el aumento de la temperatura<sup>18</sup>. El lactante de este caso, presentaba solamente un factor de riesgo para la recrudescencia (aumento de la temperatura al momento del episodio inicial), ocurriendo 36 horas después del episodio inicial y 10 horas después de la interrupción del tratamiento con dantroleno.

Teniendo la HM un fuerte carácter genético y teniendo el paciente en cuestión un hermano gemelo univitelino, el test de contractura en su gemelo sería extremadamente beneficioso en el diagnóstico del síndrome. Sin embargo, la no recomendación de ese examen diagnóstico en niños por debajo de los 20 kg impide su realización<sup>29</sup>. De esa forma, la clarificación y los consejos a la familia fueron adoptados como vía de prevención de la morbilidad en el otro gemelo.

En un estudio que evaluó cuantitativamente la existencia de comorbilidades y el diagnóstico HM, se observó que cuando se comparaban con la población pediátrica en general, los niños con diagnóstico de HM tuvieron significativamente comorbilidades del tipo: enfermedades del sistema musculoesquelético y tejido conectivo, enfermedades del sistema circulatorio y anomalías congénitas. El diagnóstico específico que estuvo más fuertemente asociado a la HM fue la distrofia muscular<sup>30</sup>. El niño descrito tenía un síndrome musculoesquelético que respaldaba los hallazgos del citado estudio.

Habiendo reflexionado al respecto, entendemos que debemos estar muy atentos a los niños que presenten comorbilidades, especialmente los síndromes musculo esqueléticos y las distrofias musculares. Comprendemos la importancia de la administración del dantroleno por un tiempo superior a las 24 horas. Pensamos que es necesario un mayor entendimiento es ese síndrome por parte de los anestesiólogos del equipo de cuidados intensivos y de otros profesionales, y que la posibilidad de la recrudescencia de la HM debe ser siempre barajada. Además, la disponibilidad del dantroleno en todos los hospitales es esencial para el manejo de los casos, siendo importante también, desarrollar investigaciones sobre nuevos fármacos específicos para HM, como el azumolene, posiblemente menos tóxico<sup>31</sup>.

## Referências

1. Denborough M - Malignant hyperthermia. *Lancet*. 1998;3:1131-1136.
2. Stratman RC, Flynn JD, Hatton KW - Malignant hyperthermia: a pharmacogenetic disorder. *Orthopedics*. 2009;32:835.
3. Uchoa RB, Fernandes CR - Rabdomiólise induzida por exercício e risco de hipertermia maligna. Relato de caso. *Rev Bras Anesthesiol*. 2003;53:63-68.
4. Denborough MA - Malignant hyperthermia. *Anesthesiology*. 2008;108:156-157.
5. Heiman-Patterson TD, Rosenberg H, Fletcher JE et al. - Halothane-caffeine contracture testing in neuromuscular diseases. *Muscle Nerve*. 1988;11:453-457.
6. Sumitani M, Uchida K, Yasunaga H et al. - Prevalence of malignant hyperthermia and relationship with anesthetics in Japan: data from the diagnosis procedure combination database. *Anesthesiology*. 2011;114:84-90.
7. Brady JE, Sun LS, Rosenberg H et al. - Prevalence of malignant hyperthermia due to anesthesia in New York State, 2001-2005. *Anesth Analg*. 2009;109:1162-1166.
8. Ording H - Incidence of malignant hyperthermia in Denmark. *Anesth Analg*. 1985;64:700-704.
9. Pollock AN, Langton EE, Couchman K et al. - Suspected malignant hyperthermia reactions in New Zealand. *Anaesth Intensive Care*. 2002;30:453-461.
10. Simões CM, Koishi GN, Rozatti M et al. - Estamos preparados para diagnosticar e conduzir um episódio de hipertermia maligna? *Rev Bras Anesthesiol*. 2003;53:248-257.

11. Carpenter D, Ringrose C, Leo V et al. The role of CACNA1S in predisposition to malignant hyperthermia. *BMC Med Genet.* 2009;10:104.
12. Carpenter D, Morris A, Robinson RL et al. Analysis of RYR1 haplotype profile in patients with malignant hyperthermia. *Ann Hum Genet.* 2009;73:10-18.
13. Lanner JT. Ryanodine receptor physiology and its role in disease. *Adv Exp Med Biol.* 2012;740:217-234.
14. Chen PL, Day YJ, Su BC et al. - Delayed onset of sevoflurane-induced juvenile malignant hyperthermia after exposure. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2007;45:189-193.
15. Fernandes CR, Azevedo DM, Gomes JM et al. - Malignant hyperthermia in a liver transplant patient: a case report. *Transplant Proc.* 2007;39:3530-3532.
16. Krause T, Gerbershagen MU, Fiege M et al. - Dantrolene: a review of its pharmacology, therapeutic use, and new developments. *Anaesthesia.* 2004;59:364-373.
17. Inan S, Wei H - The cytoprotective effects of dantrolene: a ryanodine receptor antagonist. *Anesth Analg.* 2010;111:1400-410.
18. Burkman JM, Posner KL, Domino KB - Analysis of the clinical variables associated with recrudescence after malignant hyperthermia reactions. *Anesthesiology.* 2007;106:901-906.
19. Gondipalli P, Tobias JD - Anesthetic implications of Möbius syndrome. *J Clin Anesth.* 2006;18:55-59.
20. Hobaika AB, Neves BS, Fernandes ML et al. - Anestesia para paciente portador da síndrome de Moebius. *Relato de caso. Rev Bras Anesthesiol.* 2009;59:341-343.
21. Almeida MBV, Brandt CT, Lima JA et al. - A incidência de anomalias ortopédicas em portadores da síndrome de Moebius e sua associação com o uso do misoprostol. *Rev Bras Ortop.* 2007;42:10-16.
22. Rosenberg H, Davis M, James D et al. - Malignant hyperthermia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;24:2:21.
23. Larach MG, Gronert GA, Allen GC et al. - Clinical presentation, treatment, and complications of malignant hyperthermia in North America from 1987 to 2006. *Anesth Analg.* 2010;110:498-507.
24. Fernandes CR, Marinho DS, Cavalcante FP. - Malignant hyperthermia in liver transplantation. In: Abdeldayem H, Allam N. *Liver transplantation - Basic issues.* Rijeka: Intech, 2012;397-418.
25. Brandom BW, Larach MG, Chen MS et al. - Complications associated with the administration of dantrolene 1987 to 2006: a report from the North American Malignant Hyperthermia Registry of the Malignant Hyperthermia Association of the United States. *Anesth Analg.* 2011;112:1115-1123.
26. Pollock N, Langtont E, Stowell K et al. - Safe duration of postoperative monitoring for malignant hyperthermia susceptible patients. *Anesth Intensive Care.* 2004;32:502-509.
27. Lerman J, McLeod ME, Strong HA - Pharmacokinetics of intravenous dantrolene in children. *Anesthesiology.* 1989;70:625-629.
28. Monteverde E, Fernández A, Poterala R et al. - Characterization of pediatric patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12:287-91.
29. Maccani RM, Wedel DJ, Melton A et al. - Femoral and lateral femoral cutaneous nerve block for muscle biopsies in children. *Paediatr Anaesth.* 1995;5:223-227.
30. Li G, Brady JE, Rosenberg H et al. - Excess comorbidities associated with malignant hyperthermia diagnosis in pediatric hospital discharge records. *Paediatr Anaesth.* 2011;21:958-963.
31. Sudo RT - **Effects of azumolene on normal and malignant hyperthermia-susceptible skeletal muscle.** *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102:308-316.