

RBPCA Consensus based

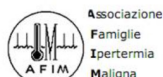
PREVENZIONE, GESTIONE E TRATTAMENTO DELL'IPERTERMIA MALIGNA NEL PAZIENTE ADULTO E PEDIATRICO

Versione del 15/09/2026

Società scientifiche



Associazioni di pazienti



Consultazione pubblica





GRUPPO DI SVILUPPO

Definizione del gruppo di sviluppo

La gestione clinico-assistenziale, diagnostica e logistica dell'Ipertermia Maligna richiede, per sua natura, un approccio fortemente trasversale che integri competenze specialistiche differenti lungo tutto il percorso del paziente. Per tale motivo, la costituzione del Gruppo di sviluppo, avviato a marzo 2025, ha risposto alla necessità fondamentale di garantire una piena multidisciplinarietà e multiprofessionalità, includendo sin dalle prime fasi la prospettiva civica e dei portatori di interesse attraverso il coinvolgimento diretto dell'Associazione Familiari Ipertermia Maligna (AFIM). In questo contesto, i componenti di area anestesio-logico-rianimatoria sono stati individuati dal Consiglio Direttivo della società promotrice SIAARTI (Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva) sulla base delle specifiche competenze cliniche, di ricerca e di gestione dell'emergenza tempo-dipendente nell'ambito di questa sindrome.

Contestualmente, l'individuazione e il coinvolgimento delle altre società scientifiche partecipanti sono stati formalmente selezionati e concordati con il Centro Nazionale Clinical Governance e l'Eccellenza delle Cure (CNCG) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Tale selezione è stata guidata dal principio di trasversalità e dalla necessità di rappresentare accuratamente tutte le figure professionali coinvolte nel percorso perioperatorio, genetico e organizzativo del paziente.

Il coordinamento generale del progetto e la stesura iniziale dei quesiti clinici sono stati affidati a un comitato di clinici esperti in anestesia e rianimazione, i quali hanno guidato la componente anestesio-logico-rianimatoria del gruppo di esperti nella valutazione e definizione delle raccomandazioni relative alla gestione della crisi acuta in sala operatoria e in area intensiva. Al fine di strutturare i percorsi diagnostico-molecolari e i test di suscettibilità genetica, nonché l'inquadramento delle miopatie correlate, il gruppo ha integrato gli specialisti designati dalla Società Italiana di Neurologia (SIN) e dalla Società Italiana di Genetica Umana (SIGU). Gli aspetti assistenziali tecnici, legati alla sicurezza ambientale e alle rigorose procedure di allestimento e bonifica della workstation trigger-free, sono stati trattati in stretta collaborazione con i referenti dell'Associazione Infermieri di Camera Operatoria (AICO). La pianificazione logistica dei farmaci salvavita, focalizzata sui criteri di stoccaggio, approvvigionamento centralizzato e distribuzione tempestiva del dantrolene nel territorio, è stata coordinata dagli specialisti della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici (SIFO). Parallelamente, l'analisi dei flussi intra-ospedalieri e la mitigazione del rischio clinico strutturale lungo l'intero tragitto perioperatorio sono state curate dagli esperti della Health & Clinical Risk Management Society (H&CR). L'intero percorso organizzativo e comunicativo è stato infine validato dai rappresentanti dell'Associazione Familiari Ipertermia Maligna (AFIM), garantendo che le raccomandazioni rispondessero pienamente ai bisogni reali delle persone assistite e dei loro caregiver.

A supporto dell'intero processo di sviluppo, è stato istituito un apposito gruppo di lavoro metodologico. Il percorso è stato presidiato da un metodologo esperto con la funzione di garantire l'allineamento del documento ai requisiti formali del Manuale dell'Istituto Superiore di Sanità, supervisionando sia la corretta formulazione dei quesiti secondo l'approccio previsto sia i processi di ricerca del consenso tra gli esperti. Il coordinamento metodologico si è avvalso del supporto strategico di figure esperte nella ricerca della letteratura (Literature search specialists), inserite stabilmente come membri del Team review. Questo nucleo ha condotto le strategie di ricerca bibliografica sistematica sui principali database indicizzati, occupandosi dell'estrazione dei dati, della compilazione delle tabelle di sintesi delle evidenze e della verifica della pertinenza metodologica della documentazione scientifica a supporto dei razionali clinici, garantendo così l'oggettività e la riproducibilità dell'intero impianto documentale.

Nella composizione complessiva del gruppo di esperti si è posta cura nel garantire un'adeguata rappresentatività del territorio nazionale e un equilibrio di genere, in piena conformità ai requisiti di inclusività previsti dal Manuale metodologico Indicazioni metodologiche per la stesura di raccomandazioni di buone pratiche clinico assistenziali basate sul consenso esperto: RBPCA consensus-based pubblicato da Centro Nazionale della Clinical Governance ed Eccellenza delle Cure dell'Istituto Superiore di Sanità^[1].

COMPOSIZIONE GRUPPO DI SVILUPPO E RUOLI



COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

Roberta Monzani

Fabrizio Racca

Fabio Sbaraglia

COORDINATORI

Roberta Monzani

Fabrizio Racca

Fabio Sbaraglia

MODERATORE

Andrea Cortegiani

GRUPPO DI SCRITTURA

Eleonora Balzani

Andrea Cortegiani

Lucia Infante

Federica Maiellare

Roberta Monzani

Fabrizio Racca

Fabio Sbaraglia

Vincenzo Tegazzin

GRUPPO DI ESPERTI

Daniela Alampi

Elena G. Bignami

Ilaria Blangetti

Laura Bonanni

Claudio Buttarelli

Daniela Alampi, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; U.O.C. Anestesia e terapie intensive, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, Università di Roma Sapienza, Roma;

Eleonora Balzani, Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; Università di Trento, Centro Interdipartimentale di Scienze Mediche (CisMed), Trento;

Elena G. Bignami, Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; UOC 2 Anestesia e Rianimazione – AOU Parma; Scuola di Specializzazione in Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva e del Dolore; Dipartimento di Medicina e Chirurgia Università degli Studi di Parma, Parma;

Ilaria Blangetti, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; Dipartimento Emergenza Urgenza, Ospedale Regina Montis Regalis, ASL CN1, Mondovì;

Laura Bonanni, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Neurologia; Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara, Chieti-Pescara;

Claudio Buttarelli, Laurea in Infermieristica Magistrale; AULSS2 Treviso, Treviso;

Giacomo Comi, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione Neurologia; Dipartimento Area Neuroscienze e Salute Mentale; Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Andrea Cortegiani, Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; Dipartimento di Discipline di Medicina di Precisione in Area Medica Chirurgica e Critica. Università degli Studi di Palermo. UOC Terapia Intensiva. AOU Policlinico Paolo Giaccone, Palermo;

Edoardo De Robertis, Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; Sezione di Anestesia, Analgesia e Terapia Intensiva del Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia, Perugia;

Ida Di Giacinto, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; Presidio Ospedaliero Mazzoni, Azienda Sanitaria Territoriale di Ascoli Piceno, Ascoli Piceno;

Alberto Firenze, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Igiene e Medicina Preventiva; Hospital Clinical Risk Managers;

Giansaverio Friolo, Laurea in Lettere, Specializzazione in Management sanitario e Hospital Risk; non specificata

Paolo Gasparini, specialista in Ematologia Clinica e di Laboratorio ed in Genetica Medica. Professore di Genetica Medica presso l'Università degli Studi di Trieste, Direttore della Struttura Complessa di Genetica Medica e Direttore del Dipartimento di Diagnostica Avanzata dell'IRCCS materno-infantile Burlo Garofolo a Trieste;

Lucia Infante, Laurea in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche, Specializzazione in Farmacia Ospedaliera; SS Logistica, politica del farmaco e appropriatezza prescrittiva, SC Farmacia Ospedaliera, AO S.Croce e Carle, Cuneo;

Federica Maiellare, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; Dipartimento di Anestesiologia e Terapia Intensiva, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

Roberta Monzani, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; Department of Anaesthesia and Intensive Care Units Humanitas Research Hospital via Manzoni 56, 20089 Rozzano, Milan, Italy Department of Biomedical Sciences Humanitas University, via Rita Levi Montalcini 4, 20072 Pieve Emanuele, Milan, Italy;



Giacomo Comi
Ida Di Giacinto
Alberto Firenze
Giansaverio Friolo
Paolo Gasparini
Emanuela Omodeo Salè
Vittorio Pavoni
Barbara Rebesco
Vincenzo Sorrentino
Romolo Villani

GRUPPO DI LAVORO METODOLOGICO

Metodologo

Andrea Cortegiani

Literature search specialists

Eleonora Balzani
Federica Maiellare

REVISORI ESTERNI

Edoardo De Robertis
Alessandro Simonini
Marco Rispoli

CONSULTAZIONE PUBBLICA

Luciano Clarizia
Dario Galante
Pablo Ingelmo
Carmelo Minardi
Valentina Vanzi
Andrea Wolfler

Emanuela Omodeo Salè, Laurea in Farmacia, Specializzazione in Farmacologia; Centro Cardiologico Monzino, Milano;

Vittorio Pavoni, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; Azienda USL Toscana Centro, P.O. Santa Maria Annunziata, Bagno a Ripoli (FI);

Fabrizio Racca, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; Dipartimento Chirurgico. Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano, Torino

Barbara Rebesco, Laurea in Farmacia, Specializzazione in Farmacologia, Igiene; SC Politiche del farmaco, dispositivi medici, protesica ed integrativa, Area Liguria Salute ATSL, Genova;

Marco Rispoli, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; AORN Ospedale dei Colli – V. Monaldi di Napoli, Napoli;

Fabio Sbaraglia, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; Dipartimento di Anestesiologia e Terapia Intensiva, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

Alessandro Simonini, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione, - UOC Anestesia e Rianimazione Pediatrica, - AOU delle Marche, - Ancona;

Vincenzo Sorrentino, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Genetica Medica; Università degli Studi di Siena e Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena;

Vincenzo Tegazzin, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; Rappresentante associazione di pazienti;

Romolo Villani, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; U.O.C. Terapia Intensiva Grandi Ustionati (T.I.G.U.), Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale "Antonio Cardarelli", Napoli;

CONSULTAZIONE PUBBLICA

Luciano Clarizia, Laurea Magistrale scienze infermieristiche e ostetriche;

Dario Galante, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; Struttura Complessa di Anestesia e Rianimazione ASL Foggia, Foggia;

Pablo Ingelmo, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia; SSD terapia del dolore e medicina Palliativa pediatrica. Dipartimento Materno Infantile. IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza. Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Milano Bicocca;

Carmelo Minardi, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; Dipartimento di anestesiologia Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico "G.Rodolico - San Marco" – Catania;

Valentina Vanzi, Laurea Magistrale in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche; Centro Interdipartimentale per la Ricerca e la Formazione (CIFAPPS) dell'Università di Tor Vergata, Roma;

Andrea Wolfler, Laurea in Medicina e Chirurgia, Specializzazione in Anestesia e Rianimazione; UO anestesia e terapia del dolore Dipartimento di emergenza urgenza, IRCCS G Gaslini, Genova;

ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI

Macroarea Tematica	State- ment	Testo dello Statement	Esito	COR	LoE
1 – Diagnosi	1.1	La diagnosi clinica di una crisi di ipertermia maligna (IM) in un paziente con una anamnesi familiare e personale negativa è solo presuntiva. Si basa sull'esposizione ai farmaci trigger e sulla presenza di una o più manifestazioni cliniche tipiche (segni di ipermetabolismo, rigidità muscolare, febbre, rabdomyolisi). La risoluzione della sintomatologia dopo utilizzo di dantrolene può essere considerata un elemento diagnostico aggiuntivo.	Media- na 99 IQR 7-9 Accordo 86,67%	Ila	C – con- senso di esperti
	1.2	Tutti i pazienti che sviluppano una o più manifestazioni cliniche tipiche dell'IM dopo esposizione ai farmaci trigger devono essere considerati potenzialmente affetti da una crisi di IM.	Esito: Me- diana 9 IQR 7-9 Accordo 93,33%	I	C – con- senso di esperti
	1.3	La diagnosi di crisi di IM può essere confermata attraverso l'identificazione della variante genetica conosciuta come patogenetica e/o il test di contrattura in vitro.	Esito: Me- diana 9 IQR 7-9 Accordo 85,71%	Ila	C – con- senso di esperti



Macroarea Tematica	State- ment	Testo dello Statement	Esito	COR	LoE
2 - Prevenzione	2.1	Durante la valutazione pre-operatoria deve essere effettuata una attenta valutazione clinico-anamnestica per individuare i pazienti a rischio di IM.	Media- na 9 IQR 7-9 Accordo 100%	I	C – con- senso di esperti
	2.2	I pazienti con sospetta o accertata suscettibilità all'IM devono ricevere un'anestesia "trigger free", cioè priva di anestetici alogenati e di succinilcolina, e deve essere utilizzata una "workstation" di anestesia adeguatamente preparata.	Media- na 9 IQR 7-9 Accordo 100 %	I	C – con- senso di esperti
	2.3	Non è necessario attendere la conferma di suscettibilità all'IM — tramite identificazione della variante genetica patogenetica o test di contrattura in vitro — prima di sottoporre il paziente a narcosi. È tuttavia indispensabile che il paziente sia sottoposto ad anestesia 'trigger free', utilizzando una 'workstation' di anestesia adeguatamente preparata.	Media- na 9 IQR 7-9 Accordo 93,33%	I	C – con- senso di esperti
	2.4	Non è necessario utilizzare ulteriori monitoraggi rispetto a quelli previsti per una narcosi in un paziente non a rischio di IM, a condizione che venga effettuata un'anestesia 'trigger free'	Media- na 7 IQR 7-9 Accordo 93,33%	I	C – con- senso di esperti
	2.5	Nel paziente a rischio di IM sottoposto a chirurgia ambulatoriale in regime di 'day surgery', si possono utilizzare gli stessi criteri di dimissione previsti per la popolazione generale, purché venga effettuata un'anestesia 'trigger free' e non si sia evidenziato, nell'intra- e postoperatorio, alcun segno sospetto di IM.	Media- na 7 IQR 7-9 Accordo 100%	Ila	C – con- senso di esperti
3 - Percorso trigger free in pazienti a rischio	3.1	È necessario definire protocolli assistenziali dedicati e percorsi intra-ospedalieri 'trigger-free' per la presa in carico dei pazienti con suscettibilità nota o sospetta, al fine di garantire la sicurezza clinica e l'appropriatezza delle cure	Media- na 9 IQR 4-5 Accordo 100 %	I	C – con- senso di esperti
	3.2	È appropriato che i percorsi 'trigger-free' prevedano come requisiti minimi di sicurezza, la procedura di wash-out del ventilatore, l'astensione dall'uso di vapori alogenati e succinilcolina; ed il monitoraggio perioperatorio in un ambiente protetto dalle contaminazioni esterne.	Media- na 9 IQR 4-5 Accordo 100 %	I	C – con- senso di esperti
	3.3	L'utilizzo dei filtri a carbone nei circuiti ventilatori è da considerarsi come una strategia complementare e non alternativa al percorso trigger-free.	Media- na 9 IQR 4-5 Accordo 100 %	Ila	C – con- senso di esperti

Macroarea Tematica	State- ment	Testo dello Statement	Esito	COR	LoE
4 – Trattamento	4.1	Il trattamento tempestivo, comprendente la somministrazione precoce di dantrolene, riduce la mortalità e le complicanze sistemiche associate alla crisi di ipertermia maligna	Media- na 9 IQR 4-5 Accordo 80%	I	C – con- senso di esperti
	4.2	Devono essere disponibili trattamenti sintomatici da attuarsi in base al monitoraggio continuo del paziente	Media- na 9 IQR 4-5 Accordo 100 %	I	C – con- senso di esperti
	4.3	Il trattamento deve essere avviato immediatamente al primo sospetto clinico di crisi di IM, poiché ogni 10 minuti di ritardo nella somministrazione del dantrolene aumenta significativamente il rischio di complicanze gravi, con l'obiettivo di ridurre la mortalità al di sotto del 10%	Media- na 9 IQR 4-5 Accordo 100 %	I	C – con- senso di esperti
	4.4	È appropriato considerare l'impiego di tecniche di supporto avanzato, quali l'ossigenazione extracorporea a membrana veno-arteriosa (VA-ECMO), il bypass cardiopolmonare (CPB) e le tecniche di purificazione continua del sangue, laddove logisticamente e strutturalmente disponibile, esclusivamente come rescue therapy in presenza di instabilità emodinamica grave o ipertermia estrema refrattarie al trattamento standard.	Media- na 7 IQR 4-5 Accordo 93,3 %	I	C – con- senso di esperti
5 – Gestione post-operatoria e dimissioni	5.1	È appropriato che i pazienti che abbiano manifestato un episodio di ipertermia maligna, sia in forma conclamata che attenuata o sospetta, siano sottoposti a un monitoraggio continuo in un ambiente ad alta intensità di cure per un periodo non inferiore alle 24-72 ore.	Media- na 9 IQR 4-5 Accordo 100 %	I	C – con- senso di esperti
	5.2	È appropriato che i pazienti con suscettibilità nota che non abbiano presentato complicanze durante una gestione anestesiológica trigger-free siano sottoposti a monitoraggio post-operatorio in recovery-room secondo i criteri clinici standard adottati per la popolazione generale, prevedendo, ove possibile, la collocazione in un ambiente protetto, senza che tale condizione precluda l'accesso a procedure in regime ambulatoriale o di Day Surgery.	Media- na 7 IQR 4-5 Accordo 93,3 %	I	C – con- senso di esperti
	5.3	È appropriato che la comunicazione della condizione di suscettibilità avvenga mediante il rilascio di un'informativa scritta formale al paziente o al caregiver prima della dimissione, concepita specificamente per garantire la tempestiva e corretta trasmissione delle informazioni critiche al Medico di Medicina Generale e ai medici specialisti nelle successive fasi di cura. Tale modalità documentale è finalizzata ad assicurare una gestione perioperatoria sicura in ogni futuro contesto assistenziale, fungendo da presidio indispensabile per la prevenzione del rischio clinico correlato alla patologia.	Media- na 9 IQR 4-5 Accordo 100 %	I	C – con- senso di esperti



INDICE

GRUPPO DI SVILUPPO	2
Definizione del gruppo di sviluppo	2
COMPOSIZIONE GRUPPO DI SVILUPPO E RUOLI	3
ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI	5
INTRODUZIONE	9
ABBREVIAZIONI	10
OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE DELLE RBPCA E COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDER	12
Obiettivi	12
Popolazione target	12
Utilizzatori target	12
METODOLOGIA	13
Scoping workshop, definizione e prioritizzazione delle macroaree tematiche	13
Revisione della letteratura e selezione delle evidenze	14
Sintesi narrativa e tabellare delle evidenze	15
Elaborazione delle raccomandazioni e razionali	16
Revisione esterna	17
Consultazione pubblica	19
APPLICABILITÀ	21
AGGIORNAMENTO	21
INDIPENDENZA EDITORIALE E ALTRE DICHIARAZIONI	21
MACROAREA TEMATICA 1 – DIAGNOSI	22
MACROAREA TEMATICA 2 – PREVENZIONE	26
MACROAREA TEMATICA 3 – PERCORSO TRIGGER FREE IN PAZIENTI A RISCHIO	30
MACROAREA TEMATICA 4 – TRATTAMENTO	32
MACROAREA TEMATICA 5 – GESTIONE POST-OPERATORIA E DIMISSIONI	35
BIBLIOGRAFIA	38
ALLEGATO 1 - PROTOCOLLO METODOLOGICO	44
ALLEGATO 2 – STRINGHE DI RICERCA E PRISMA FLOW	47
ALLEGATO 3 – TABELLA SINTESI EVIDENZE	49
ALLEGATO 4 – ESITI PRIORITIZZAZIONE MACRO-AREE TEMATICHE	59
ALLEGATO 5 – VOTAZIONE RACCOMANDAZIONI E RAZIONALI	60
ALLEGATO 6 – ESITI CONSULTAZIONE PUBBLICA	65
ALLEGATO 7 – CONFORMITÀ ALLE DISPOSIZIONI NORMATIVE	68
NOTE	69

INTRODUZIONE

La corretta gestione anestesiológica del paziente in sala operatoria deve tener conto di molteplici fattori che ne garantiscano la sicurezza. Un aspetto particolarmente critico è rappresentato dall'Ipertermia Maligna (IM), un'emergenza medica e potenzialmente fatale, che si presenta in pazienti geneticamente predisposti in seguito all'esposizione a fattori scatenanti. L'ipertermia maligna può svilupparsi durante l'anestesia generale o nell'immediato postoperatorio. La gravità della manifestazione clinica è variabile a seconda del farmaco somministrato e della predisposizione del paziente. La sopravvivenza a questo tipo di complicanza richiede principalmente una buona prevenzione, il riconoscimento precoce e un trattamento tempestivo trattandosi di una patologia tempo dipendente. Per questo motivo SIAARTI, in qualità di società scientifica da sempre impegnata nella sicurezza dei pazienti e nello sviluppo di Buone Pratiche Cliniche (BPC) e Linee Guida (LG), ha ritenuto necessario redigere un documento di Raccomandazioni di Buona Pratica Clinica Assistenziale. Il lavoro, in linea con il manuale metodologico del CNCG (v.1.0, luglio 2025), valorizza l'esperienza di progetti precedenti, tra cui il documento di consenso sugli standard per la "Prevenzione, Gestione e Trattamento dell'Ipertermia Maligna"^[2] e l'indagine nazionale "Indagine sulla diagnosi e gestione dell'ipertermia maligna", condotta tra il 15 luglio e il 15 ottobre 2024^{[3],[4]}.

Tuttavia, alla luce dell'aggiornamento delle evidenze scientifiche e della pubblicazione di nuovi manuali metodologici da parte del Centro Nazionale per la Clinical Governance e l'Eccellenza delle Cure dell'ISS, si è ritenuto necessario fornire nuovi strumenti, rendendosi nuovamente disponibile per la stesura di un nuovo documento di raccomandazioni di buona pratica clinico-assistenziale (RBPCA). L'obiettivo è quello di fornire indicazioni cliniche, pratiche e organizzative, chiare e attendibili, al fine di garantire il miglior trattamento possibile al paziente. La Prevenzione svolge un ruolo fondamentale nell'ambito della sicurezza, in quanto permette di identificare i soggetti ad alto rischio ed evitare l'esposizione ai farmaci trigger. In questa direzione si colloca la necessità di una diagnosi di suscettibilità affidabile e completa attraverso indagini strumentali, esami di laboratorio ed una valutazione degli elementi critici tramite anamnesi ed esame obiettivo. L'allestimento di un percorso clinico sicuro (dalla sala operatoria, alle aree di Non Operating Room Anesthesia (NORA), alle Recovery Room) per la gestione di questa tipologia di pazienti è essenziale. È sempre necessario disporre di un apparecchio di anestesia non contaminato da alogenati, di presidi per il monitoraggio in continuum e di farmaci per la gestione immediata di eventuali crisi. Riconoscimento e terapia sono essenziali per far regredire immediatamente la sindrome. L'anestesista e il personale infermieristico devono essere in grado di riconoscere i segnali al loro primo insorgere, interrompere la somministrazione dei farmaci anestesiológicos trigger ed iniziare il trattamento terapeutico e sintomatico, garantendo la continuità assistenziale in sicurezza qualora la crisi si manifesti o prosegua nelle aree di transito comune o fuori dalla sala operatoria. La sorveglianza post-operatoria rappresenta la fase conclusiva per la salvaguardia del paziente che abbia manifestato sintomatologia, con un monitoraggio di almeno 24-72 ore in unità di cure di terapia intensiva o in un ambiente protetto. Predisporre una strategia condivisa e formalizzata che abbracci l'intero percorso del paziente all'interno della struttura (dall'accettazione alla dimissione) rappresenta dunque la risposta migliore per affrontare questo tipo di complicanza, da affiancare sempre ad un percorso di formazione e di gestione dei rischi.



ABBREVIAZIONI

Acronimo	Estensione
ADR	Adverse Drug Reaction (reazione avversa da farmaco)
AFIM	Associazione Famiglie Ipertermia Maligna
AGENAS	Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali
AICO	Associazione Infermieri di Camera Operatoria
ANIARTI	Associazione Nazionale Infermieri di Area Critica
BPC	Buone Pratiche Cliniche
CBP	purificazione continua del sangue (Continuous Blood Purification)
CID	Coagulazione Intravascolare Disseminata
CK	Creatinichinasi
CNCG	Centro Nazionale per la Clinical Governance e l'Eccellenza delle Cure
COR	Classe di Raccomandazione
CPB	bypass cardiopolmonare (Cardiopulmonary Bypass)
CVVHDF	emofiltrazione veno-venosa continua (Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration)
ECG	Elettrocardiogramma
ECMO / VA-EC-MO	ossigenazione extracorporea a membrana (veno-arteriosa) – Extracorporeal Membrane Oxygenation
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE (banca dati bibliografica)
EMHG	European Malignant Hyperthermia Group
EV	endovena
FNOPI	Federazione Nazionale degli Ordini delle Professioni Infermieristiche
H&CR	Health & Clinical Risk Management Society
IM	Ipertermia Maligna
IQR	Intervallo Interquartile (Interquartile Range)
ISS	Istituto Superiore di Sanità
LG	Linee Guida
LoE	Livello di Evidenza (Level of Evidence)
MH	Malignant Hyperthermia
MO RBPCA	Manuale Operativo RBPCA
NGT	Nominal Group Technique

NMS	Sindrome Neurolettica Maligna
NORA	Non Operating Room Anesthesia
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RBPCA	Raccomandazioni di Buone Pratiche Clinico-Assistenziali
RYR1	gene del Recettore della Rianodina 1 (Ryanodine Receptor 1)
SARNEPI	Società Italiana di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica
SIAARTI	Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva
SIAATIP	Società Italiana di Anestesia, Analgesia e Terapia Intensiva Pediatrica
SIFO	Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici
SIGU	Società Italiana di Genetica Umana
SIN	Società Italiana di Neurologia
STAC3	gene codificante la proteina STAC3
TIVA	Anestesia Totalmente Endovenosa (Total Intravenous Anesthesia)



OBIETTIVI, AMBITI DI APPLICAZIONE DELLE RBPCA E COINVOLGIMENTO DEGLI STAKEHOLDER

Obiettivi

In quanto emergenza medica e tempo-dipendente, la cui prognosi è direttamente condizionata dalla rapidità di riconoscimento e intervento, l'Ipertermia Maligna (IM) richiede protocolli assistenziali standardizzati e immediatamente applicabili.

Il documento si pone l'obiettivo di standardizzare la gestione dell'Ipertermia Maligna (IM), fornendo raccomandazioni sull'evidenza per il riconoscimento tempestivo della crisi e la riduzione della mortalità attraverso la somministrazione precoce di dantrolene e sul trattamento attivo tempestivo della sintomatologia. Mira, inoltre, a definire protocolli di sicurezza per la prevenzione, stabilendo criteri per la valutazione preoperatoria, la preparazione delle workstation e l'esecuzione di percorsi anestesiológicos "trigger-free" in soggetti suscettibili.

Popolazione target

Le presenti raccomandazioni si rivolgono innanzitutto a tutti i pazienti che presentano segni di ipermetabolismo acuto — come l'improvviso aumento dell'anidride carbonica (ipercapnia), tachicardia, rigidità muscolare e/o ipertermia — scatenati dall'esposizione ad anestetici o bloccanti neuromuscolari "trigger" (alogenati e succinilcolina).

All'interno di questo gruppo, una gestione clinica specifica è riservata ai soggetti con una suscettibilità alla IM già nota o sospetta. Tra questi rientrano i familiari di pazienti affetti, data la natura ereditaria della condizione (trasmissione autosomica dominante), e chi soffre di miopatie correlate, quali la *Central Core Disease* o la *Sindrome di King-Denborough*.

Utilizzatori target

Le presenti raccomandazioni guida sono rivolte a tutti gli operatori sanitari coinvolti nel percorso perioperatorio: medici anestesisti-rianimatori, responsabili della diagnosi e del trattamento acuto; personale infermieristico di sala operatoria e area critica, coinvolto nella preparazione tecnica e nella somministrazione dell'antidoto; chirurghi, farmacisti ospedalieri e risk manager ospedalieri. Il documento funge anche da riferimento per i Medici di Medicina Generale e gli specialisti per la gestione del follow-up e la continuità informativa post-dimissione.

METODOLOGIA

Lo sviluppo delle presenti Raccomandazioni è stato condotto integralmente in conformità al Manuale metodologico per la produzione di Raccomandazioni di Buone Pratiche Clinico-Assistenziali (RBPCA) *"Indicazioni metodologiche per la stesura di raccomandazioni di buone pratiche clinico assistenziali basate sul consenso esperto: RBPCA consensus-based"*^[1], che definisce la metodologia necessaria per garantire qualità, trasparenza e riproducibilità del processo. L'intero percorso – dalla composizione del Gruppo di sviluppo, alla definizione degli ambiti tematici, alla formulazione e valutazione delle raccomandazioni – è stato strutturato seguendo le indicazioni metodologiche previste dal Manuale, che rappresenta il riferimento istituzionale per la produzione di documenti RBPCA. Tale aderenza ha guidato sia la scelta dei professionisti coinvolti, selezionati sulla base di competenze cliniche e scientifiche pertinenti, sia l'impostazione delle procedure di discussione, creazione di contenuto e ricerca del consenso, assicurando un processo rigoroso e coerente con gli standard nazionali per le raccomandazioni consensus-based.

L'intero protocollo metodologico è stato riportato in forma tabellare nell'Allegato 1.

1. Scoping workshop, definizione e prioritizzazione delle macroaree tematiche

Il processo di definizione dei contenuti si è aperto con una prima riunione collegiale (scoping workshop) che ha coinvolto l'intero gruppo di sviluppo sotto la moderazione dei coordinatori e del metodologo.

In apertura dei lavori, è stata erogata una breve formazione metodologica riguardante il processo di produzione del presente documento, volta a uniformare il linguaggio e le procedure di sviluppo delle presenti raccomandazioni.

Successivamente, i coordinatori hanno presentato le finalità e il perimetro del documento, avviando la sessione operativa. Per garantire la massima partecipazione e ridurre i dominance bias, la discussione è stata condotta seguendo la metodologia del Nominal Group Technique (NGT). Tale approccio strutturato ha permesso di massimizzare l'apporto individualizzato in un contesto di gruppo: ogni membro del gruppo di sviluppo, ad eccezione di metodologo e literature search specialists, ha preso a turno la parola per tempi sovrapponibili, al fine di esporre gli argomenti clinici logistici e organizzativi ritenuti critici da esplorare, assicurando che ogni prospettiva professionale fosse ascoltata prima di procedere alla sintesi collettiva.

Sulla base degli spunti emersi, il gruppo di scrittura ha identificato sette macroaree tematiche candidate e ritenute rilevanti per una gestione completa e sicura dell'Ipertermia Maligna, individuate specificamente in Diagnosi, Prevenzione, Percorso trigger-free in pazienti a rischio, Trattamento, Gestione post-operatoria, Dimissioni e Formazione.

Ciascuna macroarea candidata è stata sottoposta a una votazione formale da parte di tutti i 15 componenti del gruppo di esperti con diritto di voto, con l'esclusione del gruppo di scrittura e del team review, al fine di stabilire la priorità delle macroaree per la successiva analisi delle evidenze, elaborazione delle raccomandazioni e dei razionali.

Il round di votazione è stato condotto su piattaforma digitale, in modalità asincrona e anonima secondo la metodologia Delphi Modificata, utilizzando una scala ordinale a 9 punti in cui i punteggi da 7 a 9 hanno definito una rilevanza alta e critica (Critical, con sviluppo raccomandato), i punteggi da 4 a 6 una priorità intermedia (Important but not critical) e i punteggi da 1 a 3 una bassa rilevanza (not important).

Il criterio di inclusione per lo sviluppo dei contenuti prevedeva il raggiungimento di un consenso pari o superiore al 75% dei voti nel range Critical (7–9).

Gli esiti della votazione hanno mostrato un consenso assoluto del 100% di voti nel range 7–9, con punteggio mediano pari a 9, per le macroaree relative alla Diagnosi (intervallo interquartile 9–9), alla Prevenzione (intervallo interquartile 8–9), al Percorso trigger-free in pazienti a rischio (intervallo interquartile 7–9) e al Trattamento (intervallo interquartile 8–9).

La macroarea focalizzata sulla Gestione post-operatoria ha registrato parimenti il 100% di voti Critical con una mediana di 8 e un intervallo interquartile di 7–8, mentre la sezione dedicata alle Dimissioni ha ottenuto il 86,67% di risposte nel range superiore 7-9.



A seguito di una discussione collegiale online post-votazione all'interno del gruppo di lavoro, condotta sulla base di questi risultati, in accordo con il metodologo, è stato deliberato di unificare queste due ultime tematiche in un'unica sezione autonoma, denominata Macroarea Tematica 5 – “Gestione post-operatoria e dimissioni”, in ragione della stretta continuità assistenziale, clinica e prognostica che lega il monitoraggio delle complicanze perioperatorie alla pianificazione della dimissione protetta.

Per contro, il metodologo ha suggerito di non includere nel documento la macroarea riguardante la Formazione, pur avendo raggiunto una rilevanza formale elevata con il 93,33% di accordo Critical, in quanto da outcome intrinseco del documento stesso, ovvero come una fase successiva di implementazione e diffusione sul territorio delle buone pratiche qui definite da parte delle società scientifiche coinvolte.

Per effetto di questo processo di prioritizzazione e delle successive decisioni di accorpamento clinico-logistico, la struttura finale delle Raccomandazioni si articola formalmente in 5 macroaree tematiche ad alta priorità assistenziale, dedicate rispettivamente alle macroaree tematiche:

- Diagnosi (Macroarea Tematica 1)
- Prevenzione (Macroarea Tematica 2)
- Percorso trigger-free in pazienti a rischio (Macroarea Tematica 3)
- Trattamento (Macroarea Tematica 4)
- Gestione post-operatoria e dimissioni (Macroarea Tematica 5)

cui esiti statistici analitici, in modalità tabellata sono riportati nell'Allegato 4 del presente documento.

2. Revisione della letteratura e selezione delle evidenze

A supporto dello sviluppo delle presenti raccomandazioni è stata condotta una revisione sistematica della letteratura, completata il 27 settembre 2025, focalizzata sull'identificazione delle prove scientifiche relative alla prevenzione, alla diagnosi e al trattamento dell'Ipertermia Maligna. L'interrogazione è stata eseguita attraverso la consultazione dei database PubMed e EMBASE. Questa attività di revisione ha svolto una funzione rigidamente informativa e orientativa nella successiva formulazione delle raccomandazioni, con l'obiettivo primario di mappare le evidenze più pertinenti a supporto degli esperti, facilitare la valutazione dell'impatto assistenziale e definire con precisione le aree di incertezza scientifica.

Il protocollo di screening, concordato preventivamente con il metodologo, ha applicato un criterio temporale analizzando la letteratura degli ultimi 25 anni. La scelta di un arco temporale così ampio è stata approvata in ragione dell'assenza di un precedente documento nazionale sull'Ipertermia Maligna fondato su revisione sistematica. Pertanto non era disponibile una base di evidenza pregressa da cui ripartire per un mero aggiornamento ed è stato ritenuto necessario elaborare un documento ex-novo. Tale finestra ampia si è resa inoltre necessaria per la natura di malattia rara della condizione, la cui letteratura si è accumulata in modo discontinuo nel tempo, spesso sotto forma di case report e studi retrospettivi: un orizzonte più ristretto escluso contributi fondativi tuttora clinicamente rilevanti.

Sono stati inoltre impostati i seguenti criteri di esclusione predefiniti:

- gli studi focalizzati su forme di ipertermia non maligna
- gli articoli condotti su animali o modelli sperimentali non applicabili direttamente alla pratica clinica
- gli abstract non accompagnati da full-text accessibile
- le lettere all'editore
- gli editoriali
- le opinioni prive di dati o di esplicitazione della metodologia
- gli studi pubblicati in lingue diverse dall'inglese o dall'italiano, se non disponibili in versione tradotta.

La strategia di ricerca sul database indicizzato ha previsto l'impiego di una stringa specifica costruita combinando termini MeSH e parole chiave in testo libero relative all'Ipertermia Maligna e ai relativi interventi terapeutici e diagnostici, quali l'esposizione ai farmaci scatenanti, la somministrazione di dantrolene e i test di suscettibilità genetica e anomala risposta contrattoriale.

La stringa di ricerca completa e riproducibile è dettagliata nell'Allegato 2 del presente documento.

Il processo complessivo di selezione e di valutazione critica dei record bibliografici è stato condotto collegialmente dal metodologo, dai Literature search specialists e dai membri del gruppo di scrittura in qualità di esperti clinici della materia, garantendo la massima coerenza metodologica tra la letteratura estratta e gli obiettivi delle raccomandazioni assistenziali. Lo screening per l'eleggibilità dei contributi scientifici su titolo e abstract e, successivamente, sul testo completo è stato eseguito in modo indipendente dai revisori attraverso l'utilizzo della piattaforma Rayyan; nei casi in cui si siano manifestate divergenze di valutazione o dubbi interpretativi in merito all'inclusione o all'esclusione di un determinato articolo, il metodologo è intervenuto formalmente nel ruolo di terzo giudice indipendente per dirimere il disaccordo e decretare il giudizio finale.

La ricerca sistematica ha inizialmente identificato un totale di 1376 (553 Pubmed, 823 Embase) record. A seguito della rimozione di 242 duplicati, 1.134 record sono stati sottoposti a screening per titolo e abstract. In questa fase sono stati esclusi 669 record non pertinenti. L'analisi quantitativa dei motivi di esclusione ha evidenziato che la quota principale di scarti era rappresentata da articoli non inerenti all'Ipertermia Maligna, pari all'89,20% dei record esclusi (597 record). Le restanti esclusioni hanno riguardato tipologie di pubblicazione non idonee rispetto ai criteri metodologici (Wrong publication type, 4,90%, 33 record), popolazioni non clinicamente pertinenti associate a tematiche estranee all'Ipertermia Maligna (Wrong population with Non MH, 1,80%, 12 record) e articoli di inquadramento generale privi di dati metodologici computabili (Background article, 1,20%, 8 record). Frazioni inferiori all'uno per cento dei casi di esclusione hanno interessato l'assenza di testo integrale accessibile (0,60%, 4 record), i lavori in lingua straniera non tradotta (0,60%, 4 record), popolazioni non corrispondenti ai criteri del protocollo (0,40%, 3 record), studi condotti su modelli non umani (0,10%, 1 record) e combinazioni minori di anomalie crociate tra difetti della popolazione, tipologia di pubblicazione o focus generale di background.

Al termine dello screening di titolo e abstract, 465 report sono stati sottoposti a valutazione del testo completo per l'eleggibilità. Di questi, 427 sono stati esclusi in quanto non rispondenti ai quesiti oggetto degli statement, mentre 38 studi sono stati inclusi dalla ricerca condotta sui database.

Parallelamente, sono stati identificati 54 ulteriori contributi scientifici attraverso altre fonti, di cui 50 mediante citation searching, 3 attraverso documenti societari e 1 mediante una risorsa point-of-care. Tutti i 54 contributi sono stati sottoposti a valutazione e inclusi nella sintesi delle evidenze.

Il corpus finale delle evidenze è risultato pertanto costituito da 92 studi/contributi complessivi: 38 derivanti dalla ricerca sistematica sui database e 54 identificati attraverso altre fonti.

Al fine di garantire la massima aderenza alla realtà clinica ed assistenziale nazionale, questo nucleo di evidenze è stato integrato con ulteriori contributi scientifici proposti direttamente dai membri del Gruppo di sviluppo: si tratta di pubblicazioni non intercettate formalmente dalla stringa di ricerca originaria ma ritenute, a seguito di valutazione collegiale, dotate di un'elevata rilevanza scientifica e di una fondamentale applicabilità clinica per il Servizio Sanitario Nazionale. Le stringhe di ricerca complete, l'analisi analitica dei motivi di esclusione e i diagrammi di flusso conformi allo standard PRISMA 2020 sono dettagliati nell'Allegato 2 del presente documento.

3. Sintesi narrativa e tabellare delle evidenze

Le evidenze incluse sono state sintetizzate in forma narrativa e tabellare (Allegato 3) al fine di guidare la formulazione delle singole raccomandazioni, identificando i seguenti punti chiave per ciascuna macroarea tematica:

- **Macroarea Tematica 1 – Diagnosi:** L'Ipertermia Maligna è una sindrome genetica rara a penetranza incompleta scatenata da succinilcolina e alogenati, caratterizzata da ipermetabolismo acuto e rabdomiolisi. La diagnosi in acuto si avvale di score clinici validati (scala MH Grading), mentre la suscettibilità (legata principalmente al gene RYR1) è confermata dal test genetico o, con massima sensibilità, dal test di contrattura in vitro su biopsia muscolare oltre i 10 anni di età.



- **Macroarea Tematica 2 – Prevenzione:** La prevenzione si basa sullo screening clinico-anamnestico preoperatorio per intercettare i soggetti a rischio (familiari di affetti, pazienti con specifiche miopatie, rabdomiolisi idiopatiche o intolleranza alle statine). Nei casi a rischio è mandatoria un'anestesia trigger-free e l'utilizzo di una workstation adeguatamente bonificata tramite lavaggio ad alti flussi, senza necessità di monitoraggi aggiuntivi rispetto agli standard.
- **Macroarea Tematica 3 – Percorso trigger-free in pazienti a rischio:** L'esposizione agli agenti trigger provoca nei soggetti suscettibili un rilascio incontrollato di calcio intracellulare per un malfunzionamento del recettore rianodinico. I protocolli istituzionali devono garantire un percorso intra-ospedaliero protetto e l'esecuzione del wash-out dei ventilatori (generalmente almeno 20 minuti a flussi superiori a 15 L/min), considerando l'uso dei filtri a carbone attivo come strategia complementare e non alternativa.
- **Macroarea Tematica 4 – Trattamento:** La crisi acuta rappresenta un'emergenza tempo-dipendente in cui il dantrolene sodico (antidoto RyR1-bloccante, dose iniziale 2,5 mg/kg) riduce la mortalità dal 70% a meno del 10% se somministrato precocemente. Il successo della terapia è legato a fattori organizzativi (kit dedicati, checklist, comunicazione chiusa), al trattamento tempestivo delle complicanze sistemiche (iperkaliemia, acidosi, protezione renale) e, in extrema ratio, al supporto invasivo avanzato (VA-ECMO, CPB, CBP).
- **Macroarea Tematica 5 – Gestione post-operatoria e dimissioni:** I pazienti che hanno manifestato una crisi richiedono un monitoraggio intensivo continuo non inferiore alle 24-72 ore per gestire le sequele della citolisi muscolare e il rischio di recidiva (fino al 25% dei casi). Di contro, i soggetti suscettibili con decorso perioperatorio normale in regime trigger-free seguono i normali criteri di dimissione della popolazione generale, ricevendo formale informativa scritta estendibile ai familiari in virtù della trasmissione autosomica dominante della patologia.

4. Elaborazione delle raccomandazioni e razionali

Tutti i membri del gruppo di scrittura, sulla base delle evidenze disponibili e delle competenze specialistiche dei componenti, sotto la supervisione del metodologo e con il supporto dei literature search specialists per la sintesi delle evidenze ha elaborato la proposta preliminare di raccomandazioni e relativi razionali.

Tali contenuti sono stati successivamente sottoposti a una fase di votazione in forma anonima e indipendente al gruppo di esperti.

La votazione è stata condotta tramite la piattaforma SurveyMonkey, garantendo l'anonimato e la tracciabilità del processo secondo i criteri previsti dalla metodologia Delphi modificata. L'opinione è stata espressa usando scala di valutazione ordinale a 9 punti finalizzata a esprimere il grado di appropriatezza degli interventi proposti.

La scala era così articolata:

1–3 = intervento ritenuto non appropriato (disaccordo o rifiuto),

4–6 = giudizio di incertezza,

7–9 = intervento ritenuto appropriato (condivisione o supporto).

Al primo round di votazione, vi era la possibilità di inserire commenti o annotazioni come testo libero.

I criteri per il consenso utilizzati e stabiliti a priori consistevano:

1. almeno il 75% dei rispondenti assegnavano uno score nei punteggi 1-3, 4-6, o 7-9, che significava rifiuto o condivisione della raccomandazione, rispettivamente;
2. la mediana del punteggio si trovava all'interno dello stesso range.

Il tipo di consenso è stato determinato dal posizionamento della mediana.

I risultati delle votazioni sono stati riportati in forma tabulata (Allegato 5).

La metodologia utilizzata prevedeva un massimo di due eventuali round di votazioni online; tuttavia, non è stato necessario eseguire il secondo round di votazione, dato che tutte le raccomandazioni hanno raggiunto il consenso superiore al 75% nello stesso range interquartile già al primo round.

Nonostante tutte le raccomandazioni avessero raggiunto l'accordo di condivisione/supporto, già al primo round, i risultati e i commenti/suggerimenti riportati dal gruppo di esperti sono stati inviati al gruppo di scrittura.

Si è attivato così un confronto asincrono tra i membri del gruppo di scrittura, coadiuvati dal metodologo finalizzato a condividere commenti, promuovere riflessioni e facilitare l'interpretazione collegiale dei risultati. A seguito di questa fase le raccomandazioni sono stati integrati/modificati con minor revision di wording.

5. Revisione esterna

La bozza finale del presente documento è stata sottoposta a una fase di revisione esterna per valutarne il rigore scientifico, la chiarezza formale e l'applicabilità clinico-organizzativa sul territorio nazionale.

Il documento è stato inviato a tre revisori indipendenti, esterni al Gruppo di sviluppo e selezionati sulla base di comprovate competenze specifiche nell'ambito dell'Ipertermia Maligna e della metodologia applicata al presente documento.

I valutatori hanno espresso i propri pareri compilando un apposito modulo strutturato, volto a identificare refusi formali, necessità di chiarimento del testo o richieste di integrazione sostanziale basate sull'evidenza. Ciascun feedback e proposta di modifica pervenuti sono stati successivamente presi in carico dai coordinatori e discussi collegialmente con il gruppo di esperti, al fine di deliberare l'accettazione o il motivato rifiuto delle revisioni proposte.

Le modifiche testuali approvate dal gruppo sono state integrate direttamente nella versione definitiva del testo. Gli esiti analitici della valutazione, le richieste dei revisori, le decisioni assunte dal gruppo di esperti e le relative modifiche apportate sono riportati nel modello tabellare seguente, corrispondente al form di revisione ufficiale somministrato agli esperti esterni:

Revisore	Raccoman- dazione / Sta- tement	Commento	Decisio- ne	Motivazione non ac- cettazione o modifica effettuata
Rev 1	1.1	La cit ^[17] . si riferisce a un articolo che non riguarda l'IM né la scala di grading alla quale è, invece, riferita. Il riferimento corretto per la Clinical Grading Scale è il ^[18] .	Corretta e integrata	
Rev1	1.1	La rigidità muscolare in un paziente curarizzato è invece un segno patognomiconico di IM." Il termine "patognomiconico" indica specificità al 100%... potrebbe creare criticità in ambito medico-legale.	Corretta e integrata	La rigidità muscolare generalizzata in un paziente con curarizzazione adeguata è di elevatissima specificità diagnostica per IM e deve essere trattata come tale fino a prova contraria
Rev1	1.3	La citazione ^[25] non fornisce dati sulla frequenza delle mutazioni RYR1 nell'IM. Il riferimento corretto è il ^[26] .	Corretta e integrata	
Rev 1	2.1	La cit ^[57] . porta a UpToDate, metodologicamente debole.	Non accettata	Il panel conferma il wording "È raccomandata"



Revisore	Raccoman- dazione / Sta- tement	Commento	Decisio- ne	Motivazione non ac- cettazione o modifica effettuata
Rev 1	4.1	Le tabelle dosimetriche operative di entrambe le formulazioni di dantrolene (Allegati 5 e 6) iniziano da 30 kg, escludendo di fatto i bambini di peso inferiore (fascia nella quale la gestione della crisi dell'IM è più critica per la ridotta superficie corporea e la maggiore sensibilità ai disordini metabolici), nonostante sia indicato il calcolo del volume da somministrare (7,5 o 0,47 mlxPeso – per maggior bontà del documento andrebbe indicata anche l'unità di misura –). Un bambino di 10-25 kg con IM non trova riferimento pratico nelle tabelle.	Modificato	Nel testo viene correttamente detto che si usa lo stesso dosaggio per bambini e adulti (Hopkins PM et al. Malignant hyperthermia 2020 Guideline from the Association of Anaesthetists. Anaesthesia 2020). Eliminate tab 5 e 6 perché confondenti.
Rev 1	4.2	"È assolutamente controindicato l'uso di verapamil o diltiazem in combinazione con il dantrolene, poiché può causare collasso cardiovascolare e iperkaliemia grave."	Modificato	Modificato come segue" Non è indicato l'utilizzo dei calcio antagonisti nel trattamento dell'IM (Takako Migita et al. Calcium channel blockers are inadequate for malignant hyperthermia crisis J Anesth. 2012 Aug). Infatti è riportato in letteratura che l'associazione di diltiazem o verapamil può causare sia iperpotassiemia che severa depressione della funzione miocardica. (Takako Migita et al. Calcium channel blockers are inadequate for malignant hyperthermia crisis J Anesth. 2012 Aug)"
Rev 2	4.2	Si conferma che i contenuti del documento risultano pienamente condivisibili, non rilevandosi incongruenze o discrepanze rispetto alle evidenze esaminate. Non si ravvisa pertanto la necessità di formulare richieste di modifica sostanziali.		
Rev 1	5.1	Le linee guida EMHG 2021 e 2025 indicano un monitoraggio post-crisi raccomandato di almeno 24h in ambiente intensivo, con possibile estensione sulla base della gravità clinica. La scelta di 72h nel documento è più conservativa rispetto allo standard europeo di riferimento, ma questa discrepanza non viene esplicitata né motivata nel testo. Senza giustificazione, il dato di 72h potrebbe essere percepito come non allineato con le LG internazionali vigenti.	Modificato	Modificato come segue: 5.1 È appropriato che i pazienti che abbiano manifestato un episodio di ipertermia maligna, sia in forma conclamata che attenuata o sospetta, siano sottoposti a un monitoraggio continuo in un ambiente ad alta intensità di cure per un periodo non inferiore alle 24-72 ore.
Rev 3	5.1	Riguardo le tempistiche di monitoraggio, si parla di "periodo non inferiore 72 ore", mentre nell'introduzione si parla di "almeno 36 ore". Potrebbe generare confusione		

6. Consultazione pubblica

Al fine di garantire la massima trasparenza, favorire la condivisione intersocietaria e validare l'applicabilità clinica, organizzativa e assistenziale delle presenti raccomandazioni su scala nazionale, il documento è stato sottoposto a una fase di consultazione pubblica prima della sua approvazione definitiva, come da metodo. A tale scopo, è stata inviata una formale richiesta di partecipazione e revisione ai Presidenti e alle Segreterie delle principali società scientifiche/federazioni direttamente coinvolte nella gestione perioperatoria e intensivistica del paziente, quali la FNOPI (Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche), la SIAATIP (Società Italiana di Anestesia, Analgesia e Terapia Intensiva Pediatrica), e la SARNEPI (Società Italiana di Anestesia e Rianimazione Neonatale e Pediatrica). Questo coinvolgimento mirato ha permesso di integrare e consolidare la prospettiva assistenziale e, l'operatività tecnica nel setting delle sale operatorie, delle aree fuori della sala operatoria (NORA) e delle unità di terapia intensiva, sia per la popolazione adulta sia per quella pediatrica.

La votazione si è svolta tramite piattaforma online SurveyMonkey (<https://it.eu.surveymonkey.com/r/JY57PSC>), aperta dal 10 agosto al 3 settembre 2026.

I contributi, i commenti metodologici e le proposte di emendamento pervenuti durante questo processo scientifico sono stati analizzati dal gruppo di scrittura e valutati collegialmente dal gruppo di esperti e dal metodologo per il loro recepimento nel testo finale. Ciascuno statement è stato sottoposto a valutazione tramite scala Likert a 5 punti (1 = completo disaccordo; 5 = completo accordo); il grado di accordo è stato calcolato come percentuale di partecipanti la cui valutazione ricadeva nel range 4-5 della scala (IQR 4-5), corrispondente ai giudizi di "accordo" e "pieno accordo".

Tutti gli statement hanno raggiunto un accordo del 100% tra i 6 partecipanti alla consultazione pubblica, con le valutazioni concentrate nel range 4-5 (IQR 4-5). Fa eccezione lo statement 2.4, che ha raggiunto un accordo del 66,6% nell'IQR 4-5, corrispondente a 4 valutazioni su 6 ricadenti nel range di accordo, mentre le restanti 2 valutazioni si sono attestate su punteggi inferiori. I commenti pervenuti in relazione a tale statement sono stati discussi e valutati dal gruppo di lavoro previa analisi dei contenuti in modalità asincrona; le decisioni assunte sono riportate di seguito:

REVISORE CONSULTAZIONE	STATE- MENT	COMMENTO	DECISIONE	MOTIVAZIONE NON ACCETTAZIONE O MODIFICA EFFETTUATA
Luciano Clarizia FNOPI	2.4 Non è necessario utilizzare ulteriori monitoraggi rispetto a quelli previsti per una narcosi in un paziente non a rischio di IM, a condizione che venga effettuata un'anestesia 'trigger free'	Anche se viene effettuata un'anestesia trigger-free, il paziente a rischio di ipertermia maligna deve essere sottoposto a monitoraggio adeguato e continuo, con particolare attenzione ai parametri che possono evidenziare precocemente alterazioni compatibili con IM, soprattutto capnografia/ EtCO ₂ , temperatura corporea, frequenza cardiaca e segni di ipermetabolismo.	Non accettazione	Il commento è condivisibile nel merito ma non richiede una modifica dello statement, poiché i parametri indicati (capnografia/EtCO ₂ , temperatura corporea continua, frequenza cardiaca) sono già esplicitamente compresi nel "monitoraggio standard" richiamato dallo statement, come dettagliato nel razionale: ECG, pulsossimetria, pressione arteriosa non invasiva, FiO ₂ , EtCO ₂ , pressione delle vie aeree, ventilazione minuto, monitoraggio del blocco neuromuscolare, temperatura corporea continua e profondità dell'anestesia. Lo statement non esclude quindi un monitoraggio attento e continuo del paziente a rischio, ma chiarisce che tale monitoraggio, se il protocollo trigger-free è rispettato, non richiede presidi aggiuntivi rispetto allo standard. Il Gruppo di Lavoro ritiene pertanto che il concetto sollevato dal revisore sia già coperto dal razionale dello statement.



Andrea Wolfler SARNePI	2.4 Non è necessario utilizzare ulteriori monitoraggi rispetto a quelli previsti per una narcosi in un paziente non a rischio di IM, a condizione che venga effettuata un'anestesia 'trigger free'	In un paziente non a rischio di IM e con monitoraggi standard non credo vada effettuata una anestesia sempre trigger free	Non o accettata	Il commento sembra basarsi su un'interpretazione dello statement come riferito al paziente non a rischio di IM, mentre lo statement 2.4 si applica al paziente a rischio di IM sottoposto ad anestesia trigger-free (cfr. rationale: "anche in anestesia 'pulita' i soggetti a rischio devono essere attentamente monitorati"). L'indicazione a effettuare un'anestesia trigger-free nel paziente a rischio è già stabilita dagli statement 2.2 e 2.3, non dal 2.4, che si limita a chiarire che — una volta garantita l'anestesia trigger-free — il livello di monitoraggio richiesto per il paziente a rischio non deve superare quello standard previsto per il paziente non a rischio. Il Gruppo di Lavoro ritiene pertanto che il concetto sollevato dal revisore sia già coperto dal rationale dello statement.
------------------------------	--	---	-----------------------	---

APPLICABILITÀ

Le presenti Raccomandazioni sono concepite per essere applicate nel contesto clinico-assistenziale delle Sale Operatorie, delle aree di NORA e della Terapia Intensiva, nei pazienti che manifestano inaspettatamente un episodio di ipertermia maligna in seguito all'interazione con agenti anestesiológicos trigger, nei pazienti con diagnosi certa o sospetta di suscettibilità all'ipertermia maligna e per i casi di recidiva nel periodo postoperatorio. La loro elaborazione, condotta in conformità al Manuale metodologico per la produzione di RBPCA consensus-based, ha l'obiettivo di fornire indicazioni chiare, realistiche e attuabili nella pratica quotidiana, a supporto delle decisioni cliniche.

Il documento è espressamente rivolto ai medici anestesisti-rianimatori operanti in Sala operatoria e Terapia Intensiva, in qualità di decisori clinici, e agli infermieri di Sala operatoria e Terapia Intensiva coinvolti nella gestione dell'evento acuto della ipertermia maligna e nei casi di recidiva. L'implementazione delle Raccomandazioni richiede pertanto un'integrazione operativa tra queste figure professionali, affinché gli statement possano essere tradotti in procedure condivise e inseriti nei percorsi organizzativi esistenti, senza introdurre complessità non sostenibili nella pratica assistenziale quotidiana.

AGGIORNAMENTO

L'aggiornamento delle Raccomandazioni avverrà secondo quanto previsto dal Manuale metodologico per la produzione di RBPCA consensus-based. È programmata una revisione entro tre anni dalla data di pubblicazione, al fine di assicurare che il documento rimanga coerente con l'evoluzione delle conoscenze e delle pratiche clinico-assistenziali.

Un aggiornamento anticipato potrà essere considerato qualora emergano nuove evidenze scientifiche, studi di particolare rilevanza o modifiche significative del quadro normativo e organizzativo che possano incidere sull'attualità e sull'accuratezza degli statement. Tale valutazione sarà effettuata dal Gruppo di sviluppo (o da un gruppo nominato con le stesse modalità), che analizzerà la rilevanza delle nuove evidenze ai fini dell'eventuale revisione del documento.

INDIPENDENZA EDITORIALE E ALTRE DICHIARAZIONI

Il presente documento è stato realizzato in totale indipendenza scientifica e metodologica. Tutti i componenti del gruppo di lavoro hanno operato a titolo volontario e sulla base della propria competenza scientifica, clinica e metodologica.

All'inizio dei lavori, prima dell'avvio delle discussioni, delle votazioni e della stesura del documento, è stata richiesta a tutti i componenti del gruppo di lavoro la dichiarazione di eventuali conflitti di interesse: nessun membro ha dichiarato conflitti di interesse rilevanti, configurando quindi una condizione di assenza di conflitti rispetto ai contenuti di queste Raccomandazioni. Qualora fossero emersi, i conflitti di interesse sarebbero stati valutati e gestiti dal metodologo secondo procedure prestabilite. Il documento finale riflette esclusivamente l'opinione del gruppo degli esperti, sulla base della revisione della letteratura disponibile e di un processo di consenso strutturato.



MACROAREA TEMATICA 1 - DIAGNOSI

1.1 La diagnosi clinica di una crisi di ipertermia maligna (IM) in un paziente con una anamnesi familiare e personale negativa è solo presuntiva. Si basa sull'esposizione ai farmaci trigger e sulla presenza di una o più manifestazioni cliniche tipiche (segni di ipermetabolismo, rigidità muscolare, febbre, rabdomiolisi). La risoluzione della sintomatologia dopo utilizzo di dantrolene può essere considerata un elemento diagnostico aggiuntivo.

Esito: Mediana 99 | IQR 7-9 | Accordo 86,67%

Classe di Raccomandazione (COR): IIa

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

Si definisce IM una reazione clinica potenzialmente letale che deriva dal rilascio incontrollato di calcio nelle cellule muscolari scheletriche causato dalla somministrazione di un anestetico inalatorio alogenato e/o della succinilcolina che rappresentano i farmaci trigger dell'IM. I segni clinici sono caratterizzati da un stato ipermetabolico progressivo a cui si può associare rigidità muscolare e/o rabdomiolisi^{[5],[6],[7],[8],[9],[10],[11]}. I farmaci che possono scatenare l'IM nei soggetti suscettibili sono la succinilcolina e gli anestetici volatili alogenati (sevoflurano, desflurano, isoflurano, alotano). Anche il Pentrox® (Methoxyflurane), utilizzato alle dosi analgesiche per evitare la nefrotossicità delle dosi anestetiche, va considerato come agente volatile possibile trigger di IM ((promunciamento dell' European Malignant Hyperthermia Group (EMHG) del 6 gennaio del 2025. <https://www.emhg.org>)^[11], Tutti gli altri farmaci sono considerati sicuri^[12].

Pertanto, nei pazienti con suscettibilità all'IM si possono usare per l'anestesia tutti i farmaci sedativi endovenosi (propofol, ketamina, benzodiazepine, etomidate, barbiturici, dexmetomidina), il protossido d'azoto, gli oppioidi, i curari non depolarizzanti, tutti gli anestetici locali e gli antiemetici.

L'IM si manifesta inizialmente con segni di ipermetabolismo (tachicardia sinusale, ipercapnia, instabilità pressoria, aumentato consumo di O₂, sudorazione profusa), contrazione muscolare (rigidità muscolare generalizzata o spasmo del massetere isolato), acidosi metabolica con aumento dei livelli ematici di lattati^{[7],[8],[13],[14],[15]}

Successivamente può comparire ipertermia (di solito importante e ingravescente), segni di rabdomiolisi (aumento dei valori ematici di CK, e potassio, mioglobina, mioglobinuria, urine color coca-cola), aritmie ventricolari, coagulazione intravascolare disseminata e segni di insufficienza multi-organo^{[6],[7],[8],[13],[14],[15]}

Poiché l'IM è una patologia genetica a penetranza incompleta e a espressione clinica variabile, c'è una grande variabilità nell'espressione clinica della sindrome tra individui diversi e nello stesso individuo in occasione di diverse anestesi effettuate con lo stesso farmaco trigger^{[16],[17]}.

Il range di manifestazioni cliniche dell'IM va dalle forme asintomatiche alle forme più conclamate. Inoltre, la maggioranza dei pazienti non presenta insieme tutti i sintomi tipici dell'IM. È fondamentale ricordare che l'ipertermia è raramente un segno precoce: di solito è un segno tardivo e può anche essere assente.

L'IM si può presentare con diverse tempistiche rispetto alla somministrazione dei farmaci trigger: immediatamente dopo l'induzione (es. spasmo del massetere), nell'intraoperatorio, oppure nel postoperatorio. Tra le manifestazioni postoperatorie è possibile anche la presenza di rabdomiolisi isolata^[18].

Dopo il trattamento dell'IM, nel 25% dei casi si può sviluppare una recidiva. I pazienti a maggior rischio sono quelli con elevata massa muscolare.

È stato creato uno score per determinare la probabilità che si tratti di un vero episodio di IM (Tabella 1). Un punteggio maggiore od uguale a 20 definisce il caso come probabile^[19].

Tabella 1. Scala MH Grading – Indicatori clinici e punteggi per l'evento acuto^[19]

Processo	Indicatore Clinico	Punti
I Rigidità muscolare	Rigidità muscolare generalizzata (assenza di brividi, o durante/dopo anestesia inalatoria)	15
	Spasmo del massetere dopo somministrazione di succinilcolina	15
II Danno muscolare	CK >20.000 UI dopo anestetico che includeva succinilcolina	15
	CK >10.000 UI dopo anestetico senza succinilcolina	15
	Urine color cola nel periodo perioperatorio	10
	Mioglobina urinaria >60 µg/L	5
	Mioglobina sierica >170 µg/L	5
	K ⁺ ematico/plasmatico >6 mEq/L (in assenza di insufficienza renale)	3
III Acidosi respiratoria	EtCO ₂ >55 mmHg con ventilazione controllata adeguata	15
	PaCO ₂ arteriosa >60 mmHg con ventilazione controllata adeguata	15
	EtCO ₂ >60 mmHg con ventilazione spontanea	15
	PaCO ₂ arteriosa >65 mmHg con ventilazione spontanea	15
	Ipercapnia inappropriata (a giudizio dell'anestesista)	15
	Tachipnea inappropriata	10
IV Aumento della temperatura	Aumento rapido e inappropriato della temperatura (a giudizio dell'anestesista)	15
	Temperatura >38,8°C (101,8°F) nel perioperatorio, inappropriata (a giudizio dell'anestesista)	10
V Coinvolgimento cardiaco	Tachicardia sinusale inappropriata	3
	Tachicardia o fibrillazione ventricolare	3
Processo VI: Anamnesi familiare (usato solo per determinare la suscettibilità all'IM)	Anamnesi familiare positiva per IM in un parente di primo grado*	15
	Anamnesi familiare positiva per IM in un parente non di primo grado*	5



Processo	Indicatore Clinico	Punti
Altri indicatori che non fanno parte di un singolo processo†	Eccesso di basi arterioso più negativo di -8 mEq/L	10
	pH arterioso <7,25	10
	Rapida risoluzione dei segni di acidosi metabolica e/o respiratoria da IM con dantrolene e.v.	5
	Anamnesi familiare positiva per IM associata a un altro indicatore proveniente dall'esperienza anestesiológica del paziente stesso, diverso dalla creatinichinasi sierica a riposo elevata*	10
	Creatinichinasi sierica a riposo elevata* (in un paziente con anamnesi familiare positiva per IM)	10

* Questi indicatori vanno utilizzati esclusivamente per determinare la suscettibilità all'IM.

† Questi vanno sommati senza tenere conto della regola del doppio conteggio.

Legenda: se nessun indicatore clinico è presente il punteggio è 0; ogni indicatore presente durante l'evento acuto va sommato nel calcolo del punteggio totale; se però più di un indicatore rappresenta un singolo processo, va contato solo l'indicatore che ha il punteggio più alto osservando il principio di conteggiare per ogni processo l'indicatore una volta sola in modo da evitare il doppio conteggio; tale regola non vale solo per il processo "altri indicatori che non fanno parte di un singolo processo"

Tabella 1b. Conversione Punteggio Grezzo – MH Rank^[19]

Punteggio Grezzo	MH Rank	Probabilità Qualitativa
0	1	Quasi mai (Almost never)
3–9	2	Improbabile (Unlikely)
10–19	3	Alquanto meno che probabile (Somewhat less than likely)
20–34	4	Alquanto più che probabile (Somewhat greater than likely)
35–49	5	Molto probabile (Very likely)
≥50	6	Quasi certo (Almost certain)

Nota: il rank è una misura qualitativa, NON una percentuale di rischio. Rappresenta sempre un limite inferiore: dati incompleti o monitoraggio insufficiente portano a sottostima.

La diagnosi presuntiva di IM deve essere rapida al fine di poter iniziare precocemente la somministrazione di dantrolene, per ridurre l'incidenza di complicanze e la mortalità^{[14],[15]}.

In particolare, evitare farmaci trigger nei pazienti a rischio e somministrare rapidamente il dantrolene in presenza di un episodio sospetto di IM ha ridotto la mortalità dal 70% a meno del 10%^{[20][21],[22]}.

1.2 Tutti i pazienti che sviluppano una o più manifestazioni cliniche tipiche dell'IM dopo esposizione ai farmaci trigger devono essere considerati potenzialmente affetti da una crisi di IM.

Esito: Mediana 9 | IQR 7-9 | Accordo 93,33%

Classe di Raccomandazione (COR): I

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

La diagnosi di crisi di IM deve essere considerata in tutti i pazienti che sono esposti a farmaci trigger e che sviluppano una o più manifestazioni cliniche tipiche. Infatti, in più del 90% dei pazienti che hanno sviluppato un episodio di IM vi era una storia personale o familiare negativa per IM, e in più della metà dei casi erano già stati esposti ai farmaci trigger in passato senza sviluppare IM^{[16],[17]}.

1.3 La diagnosi di crisi di IM può essere confermata attraverso l'identificazione della variante genetica conosciuta come patogenetica e/o il test di contrattura in vitro.

Esito: Mediana 9 | IQR 7-9 | Accordo 85,71%

Classe di Raccomandazione (COR): IIa

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

La predisposizione a sviluppare IM in caso di esposizione ai farmaci trigger è determinata dalla presenza di mutazioni a carico dei geni che controllano i livelli di calcio intracellulare e la contrazione dei muscoli scheletrici^{[12],[16],[23],[24],[25]}. Più del 50% degli episodi di IM sono causati da mutazioni a carico del recettore della rianodina (RYR1)^{[26],[27]}. È bene però ricordare che soltanto 48 delle 700 possibili varianti del gene sono state associate alla suscettibilità a sviluppare IM. Gli altri due geni che possono determinare la suscettibilità all'IM sono il gene CACNA1S (recettore della diidropiridina) e il gene che codifica per la proteina STAC3, responsabili di circa l'1% degli episodi di IM^{[17],[28],[29]}.

Le linee guida Europee del 2026 hanno introdotto la definizione di genotipo compatibile con ipertermia maligna che viene data quando è presente una variante genetica che è classificata come patogenetica di IM in caso di esposizione ai farmaci trigger. Tutti questi soggetti sono ad alto rischio di sviluppare IM^[11].

Per i soggetti con storia personale o familiare di sospetta IM, che al test genetico non risultano rientrare nella definizione di genotipo compatibile con IM, non è escludibile la suscettibilità e pertanto dovrebbero fare il test di contrattura^[11]. Nonostante l'elevata possibilità di falsi negativi, i test genetici sono spesso utilizzati come prima scelta perché richiedono solo un prelievo di sangue.

Il test più sensibile per escludere la suscettibilità all'IM è il test di contrattura in vitro, che valuta la risposta del muscolo alla caffeina e all'alotano. Questa procedura, effettuabile in pazienti di età superiore ai 10 anni, richiede il prelievo di una biopsia muscolare. È fondamentale che l'esame venga eseguito con il supporto di un laboratorio specializzato, poiché il campione di tessuto deve essere processato in tempi molto brevi per garantirne la vitalità e l'attendibilità dei risultati^[29]. Il test di contrattura in vitro ha una sensibilità del 100% ed una specificità del 94%. Pertanto non ci sono falsi negativi e ci sono pochi falsi positivi. E' quindi l'unico test in grado di escludere la suscettibilità all'IM (Rüffert H, Gillies R, Hopkins PM et al Diagnostic guidelines for Malignant Hyperthermia. Br J Anaesth. 2026;136 (2): 653-661)^{[11],[29]}. Poiché sono possibili falsi positivi,, in caso di test positivo è necessario effettuare i test genetici^{[30],[31]}.



MACROAREA TEMATICA 2 - PREVENZIONE

2.1 Durante la valutazione pre-operatoria deve essere effettuata una attenta valutazione clinico-anamnestica per individuare i pazienti a rischio di IM.

Esito: Mediana 9 | IQR 7-9 | Accordo 100%

Classe di Raccomandazione (COR): I

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

La principale strategia di prevenzione dell'IM consiste nell'individuare soggetti suscettibili nella visita pre-operatoria (Tabella 4) e nel garantire un'anestesia "trigger free"^{[20],[21],[22]}.

La suscettibilità geneticamente determinata all'IM è sospettata in tutti gli individui con storia personale o familiare di eventi clinici compatibili con l'IM^{[15],[32],[33],[34],[35]}

Sono anche a rischio di sviluppare IM anche i pazienti affetti da miopatie causate da mutazioni di RYR1, CACNA1S o STAC3 (Tabella 2)^{[15],[36],[37],[38],[39],[40],[41],[42],[43],[44],[45]}.

Sono a rischio di IM anche i soggetti che hanno avuto episodi di rabdomiolisi da calore o esercizio fisico^{[46],[47],[48],[49],[50],[51]}

Sono a rischio di IM i pazienti che hanno sviluppato una severa miopia da statine caratterizzata da dolore muscolare che riduce la funzione del muscolo e/o debolezza muscolare spesso accompagnata da rabdomiolisi^{[52],[53],[54]}.

Sono inoltre a rischio di IM i pazienti che hanno sviluppato una sindrome simile all'IM ("stress-induced MH-like"), caratterizzata da febbre di origine sconosciuta e crampi muscolari in risposta all'esposizione ad elevate temperature ambientali o a importante esercizio fisico, in assenza di esposizione ai farmaci trigger (Tabella 3). Poiché anche questa condizione può essere legata a una mutazione di RYR1, è indicato l'utilizzo del dantrolene in caso di comparsa di tale sindrome^{[55],[56],[57]}.

È raccomandata un'anestesia trigger free anche nelle partorienti il cui feto potrebbe essere suscettibile a IM (qualora il partner sia un soggetto a rischio di IM)^[58]

Tabella 2. Condizioni associate a Ipertermia Maligna^[36-44]

Condizioni	Geni potenzialmente coinvolti con mutazione che espone a rischio di Ipertermia Maligna
Paziente asintomatico a rischio di Ipertermia Maligna	RYR1, CACNA1S, STAC3
Miopatie legate a mutazioni del recettore della rianodina (Central core myopathy, Multiminicore myopathy, King-Denborough syndrome, Nemaline myopathy, Congenital myopathy with cores and rods)	RYR1
Miopatie legate a mutazioni del recettore della rianodina o di CACNA1S (Centronuclear myopathy, Congenital fibertype disproportion, Periodic paralysis)	RYR1, CACNA1S
Miopia dei native americani	STAC3
Severa miopia indotta da statine	RYR1
Rabdomiolisi da esercizio	RYR1
Stress-induced MH-like	RYR1

Tabella 3. Condizioni cliniche associate a rabdomiolisi indotta da anestesia^[58]

Pazienti affetti da miopatia (causa più frequente sono le distrofinopatie, Miopatie mitocondriali, Miopathy due to Carnitine palmitoyltransferase type 2 deficiency, Miopathy due to Myoadenylatedeaminase deficiency, McArdle disease, glycogen storage disease V, Brody Miopathy)
Rabdomiolisi da esercizio
Miotonia
Sindrome neurolettica maligna

Nota: questi pazienti non sono a rischio di IM; tuttavia, per prevenire la rabdomiolisi legata ad anestesia, è controindicato l'uso di succinilcolina e di anestetici alogenati inalatori (ad eccezione delle miopatie mitocondriali, in cui gli anestetici alogenati sono preferibili al propofol in infusione continua).

Tabella 4. Valutazione pre-operatoria clinico-anamnestica finalizzata a individuare i pazienti a rischio di IM

Vanno escluse le seguenti condizioni:
• storia familiare che fa sospettare la presenza nella famiglia di mutazioni compatibili con IM (casi di morte improvvisa durante anestesia o di gravi complicanze legate all'anestesia);
• storia familiare di miopatie o cardiopatia giovanile o scoliosi (per individuare i consanguinei di pazienti affetti da miopatie)
• segni clinici subclinici di miopatia (es. ritardo delle tappe motorie, disturbi della deambulazione, difetto di forza del cingolo pelvico e del cingolo scapolare, degli arti distali, del capo, affaticabilità muscolare, frequenti cadute, riduzione di tono e/o del trofismo muscolare, facies amimica, oftalmoplegia, dolori muscolari, crampi sine causa, urine color coca-cola, basso quoziente intellettivo);
• storia di severa miopatia da statine caratterizzata da dolore muscolare che riduce la funzione del muscolo e/o debolezza muscolare spesso accompagnata da rabdomiolisi;
• storia di rabdomiolisi, crampi muscolari o febbre da calore o da esercizio intenso.

Nel pre-operatorio può essere utile determinare i valori basali sierici di CK in tutti i pazienti con sospetta storia personale o familiare di suscettibilità all'IM. Non è invece indicato valutare i valori di CK in tutti i soggetti da sottoporre ad anestesia, poiché tale valutazione non è sufficientemente sensibile e specifica^{[59],[60]}.

2.2 I pazienti con sospetta o accertata suscettibilità all'IM devono ricevere un'anestesia "trigger free", cioè priva di anestetici alogenati e di succinilcolina, e deve essere utilizzata una "workstation" di anestesia adeguatamente preparata.

Esito: Mediana 9 | IQR 7-9 | Accordo 100 %

Classe di Raccomandazione (COR): I

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

I soggetti a rischio di IM possono essere sottoposti ad anestesia locale, loco-regionale o generale purché siano evitati i farmaci trigger (anestetici inalatori alogenati e succinilcolina)^{[5],[6],[8],[15],[61]}

Un recente studio canadese su 958.000 pazienti (di cui 2.900 a rischio di IM) ha dimostrato che l'uso di farmaci non trigger ha determinato un tasso di complicanze postoperatorie simile tra pazienti a rischio e non a rischio di IM^[62]

Poiché anche basse concentrazioni residue di anestetico inalatorio alogenato possono indurre una crisi di IM, per i pazienti a rischio deve essere utilizzata una "workstation" di anestesia adeguatamente "lavata". In particolare, la calce sodata, i circuiti e il pallone reservoir devono essere sostituiti, e il vaporizzatore deve essere rimosso^{[14],[15]}.

Le componenti in plastica e gomma dell'apparecchiatura possono rilasciare residui di gas alogenato precedentemente assorbiti: la "workstation" deve quindi essere "lavata" con un flusso d'aria continuo di almeno 10 L/min. A causa delle differenze tra le diverse apparecchiature, devono essere utilizzate le raccomandazioni specifiche del produttore^{[14],[15],[63],[64],[65],[66],[67],[68],[69],[70]}.



Alcune “workstation” richiedono più di due ore di lavaggio per raggiungere una concentrazione di anestetico alogenato considerata sicura (<5 ppm). In assenza di raccomandazioni specifiche del produttore, durante il lavaggio il volume corrente dovrebbe essere settato a 600 mL con una frequenza respiratoria di 15 atti/minuto^{[15],[63],[64],[65],[66],[67],[68],[69],[70]}.

Il periodo di lavaggio può essere ridotto utilizzando specifici filtri di carbone. Purtroppo, tali filtri non sono al momento in commercio in Italia.

2.3 Non è necessario attendere la conferma di suscettibilità all’IM — tramite identificazione della variante genetica patogenetica o test di contrattura in vitro — prima di sottoporre il paziente a narcosi. È tuttavia indispensabile che il paziente sia sottoposto ad anestesia ‘trigger free’, utilizzando una ‘workstation’ di anestesia adeguatamente preparata.

Esito: Mediana 9 | IQR 7-9 | Accordo 93,33%

Classe di Raccomandazione (COR): I

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

La diagnosi di IM richiede tempi lunghi (anche mesi) che spesso non sono compatibili con l’esigenza di effettuare l’intervento chirurgico. Inoltre, per alcuni pazienti la diagnosi di certezza non è ottenibile^{[33],[59]}. Pertanto, non è necessario che la conferma di suscettibilità all’IM preceda la narcosi, purché il paziente sia sottoposto ad un’anestesia “trigger free” e sia utilizzata una “workstation” adeguatamente preparata^{[33],[59]}.

2.4 Non è necessario utilizzare ulteriori monitoraggi rispetto a quelli previsti per una narcosi in un paziente non a rischio di IM, a condizione che venga effettuata un’anestesia ‘trigger free’^{[71],[72]}

Esito: Mediana 7 | IQR 7-9 | Accordo 93,33%

Classe di Raccomandazione (COR): I

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

Poiché la diagnosi presuntiva di IM deve essere rapida al fine di iniziare precocemente la somministrazione di dantrolene, anche in anestesia “pulita” i soggetti a rischio devono essere attentamente monitorati. Tali monitoraggi sono inclusi nel monitoraggio standard per qualsiasi narcosi (ECG, pulsossimetro, pressione arteriosa non invasiva, FiO₂, ETCO₂, pressione nelle vie aeree, ventilazione minuto, monitoraggio del blocco neuromuscolare, temperatura continua, profondità dell’anestesia)^{[14],[15],[71],[72]}

Il paziente a rischio di IM sottoposto ad anestesia “pulita”, che non ha manifestato nessun segno sospetto di IM, richiede precauzioni particolari nelle aree di risveglio postoperatorio. Pur essendo molto basse le concentrazioni di anestetico alogenato espirate dagli altri pazienti che hanno effettuato un’anestesia non “trigger free” presenti in Recovery Room, non è completamente escludibile che possano determinare un episodio di IM^[69]. Tuttavia, un evento di IM indotta da tali basse concentrazioni di alogenato è ritenuto dagli esperti improbabile^{[73],[15]}.

2.5 Nel paziente a rischio di IM sottoposto a chirurgia ambulatoriale in regime di 'day surgery', si possono utilizzare gli stessi criteri di dimissione previsti per la popolazione generale, purché venga effettuata un'anestesia 'trigger free' e non si sia evidenziato, nell'intra- e postoperatorio, alcun segno sospetto di IM.

Esito: Mediana 7 | IQR 7-9 | Accordo 100%

Classe di Raccomandazione (COR): IIa

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

I criteri di dimissione per i pazienti sottoposti a chirurgia ambulatoriale sono gli stessi utilizzati per la popolazione generale^[73]. Uno studio prospettico su 125 pazienti suscettibili a IM sottoposti ad anestesia trigger free in regime di day surgery non ha evidenziato problemi di rilievo, applicando i criteri standard per la chirurgia ambulatoriale. Alla dimissione i pazienti venivano istruiti a contattare il proprio medico o a recarsi in pronto soccorso in caso di ipertermia o comparsa di urine marroni^[74].



MACROAREA TEMATICA 3 - PERCORSO TRIGGER FREE IN PAZIENTI A RISCHIO

3.1 È necessario definire protocolli assistenziali dedicati e percorsi intra-ospedalieri ‘trigger-free’ per la presa in carico dei pazienti con suscettibilità nota o sospetta, al fine di garantire la sicurezza clinica e l’appropriatezza delle cure

Esito: Mediana 9 | IQR 4-5 | Accordo 100 %

Classe di Raccomandazione (COR): I (è indicato)

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

Nei pazienti con suscettibilità nota o sospetta all’IM è necessario adottare una strategia anestesiológica priva di trigger (trigger-free)^[6]. Tale approccio prevede di evitare l’uso degli anestetici alogenati e della succinilcolina, nonché un’adeguata preparazione del ventilatore meccanico, al fine di eliminare il rischio di contaminazione da anestetici volatili residui. Quando compatibile con il tipo di procedura chirurgica, si consiglia di privilegiare tecniche di anestesia loco-regionale, sia periferiche che centrali, come possibile alternativa all’anestesia generale.

3.2 È appropriato che i percorsi ‘trigger-free’ prevedano come requisiti minimi di sicurezza, la procedura di wash-out del ventilatore, l’astensione dall’uso di vapori alogenati e succinilcolina; ed il monitoraggio perioperatorio in un ambiente protetto dalle contaminazioni esterne.

Esito: Mediana 9 | IQR 4-5 | Accordo 100 %

Classe di Raccomandazione (COR): I

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

Nei soggetti suscettibili a IM, l’esposizione ad anestetici inalatori alogenati e alla succinilcolina determina un’attivazione anomala e prolungata del recettore rianodinico RYR1, con conseguente rilascio incontrollato di calcio dal reticolo sarcoplasmatico. Questo comporta un marcato incremento della concentrazione di calcio citoplasmatico, responsabile di una contrazione muscolare sostenuta e dell’instaurarsi di uno stato ipermetabolico sistemico. La risposta agli agenti trigger non è necessariamente immediata né prevedibile: la latenza e la gravità della crisi possono variare in funzione del tipo di agente, della durata dell’esposizione ed alle caratteristiche genetiche dei pazienti. Numerosi farmaci comunemente impiegati in anestesia, tra cui anestetici endovenosi come il propofol, oppioidi, benzodiazepine, miorilassanti non depolarizzanti ed anestetici locali, sono considerati sicuri in quanto non interferiscono con il meccanismo di rilascio del calcio mediato dal RYR1.

Poiché la concentrazione minima di farmaco in grado di innescare una crisi non è nota, le workstation anestesiológicas richiedono un’adeguata preparazione prima dell’uso nei pazienti suscettibili, in quanto possono trattenere quantità residue di anestetici volatili nei circuiti, nei vaporizzatori e nei sistemi di assorbimento della CO₂, con possibile rilascio graduale anche dopo la sospensione dell’agente. Le strategie raccomandate includono la rimozione o disattivazione dei vaporizzatori, la sostituzione del circuito respiratorio e dei materiali monouso, nonché l’esecuzione di una procedura di “wash-out” mediante flussi elevati di gas fresco (>10 l/min)^[75]. I parametri operativi (durata del lavaggio, flussi e ventilazione) possono variare in base al modello di macchina anestesiológica, rendendo necessario fare riferimento alle specifiche indicazioni del produttore o a protocolli validati localmente^[62].

3.3 L'utilizzo dei filtri a carbone nei circuiti ventilatori è da considerarsi come una strategia complementare e non alternativa al percorso trigger-free.

Esito: Mediana 9 | IQR 4-5| Accordo 100 %

Classe di Raccomandazione (COR): IIa

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

L'impiego di filtri a carbone attivo, pur evidenziando che allo stato attuale questi specifici dispositivi non sono in commercio in Italia, è stato proposto come strategia complementare, consentendo una rapida riduzione delle concentrazioni residue di anestetici volatili e contribuendo a semplificare e ridurre i tempi di preparazione del ventilatore, mantenendo adeguati standard di sicurezza^[76].



MACROAREA TEMATICA 4 – TRATTAMENTO

4.1 Il trattamento tempestivo, comprendente la somministrazione precoce di dantrolene, riduce la mortalità e le complicanze sistemiche associate alla crisi di ipertermia maligna

Esito: Mediana 9 | IQR 4-5 | Accordo 80%

Classe di Raccomandazione (COR): I

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

Il trattamento dell'IM è un'emergenza medica "tempo-dipendente" in cui la rapidità di esecuzione dei protocolli determina la sopravvivenza del paziente. Il Dantrolene sodico è l'unico antidoto salvavita e il trattamento deve iniziare tempestivamente dalla comparsa dei sintomi, poiché per ogni 10 minuti di ritardo della somministrazione iniziale di dantrolene le complicanze gravi aumentano in modo significativo. Il meccanismo d'azione del farmaco si esplica legandosi ai recettori della rianodina (RyR1), bloccando il rilascio incontrollato di calcio dal reticolo sarcoplasmatico alle cellule muscolari. Il dantrolene deve essere disponibile in sala operatoria con il materiale necessario per la diluizione e la somministrazione e deve essere utilizzato tempestivamente anche seguendo apposite check-list^{[77],[78]}.

Dato che il tempo di diluizione e somministrazione della NUOVA FORMULAZIONE concentrata di dantrolene (Agilus) 120 mg è significativamente inferiore, è appropriato utilizzarla in acuto^[79].

Se presente in ospedale/area vasta il DANTROLENE VECCHIA FORMULAZIONE (Dantrium) 20 mg, lo si può tenere a disposizione e utilizzare per eventuali recidive che solitamente accadono nelle prime 24-36 ore.

Per quanto riguarda il dosaggio e la gestione del farmaco, il dantrolene deve essere somministrato rapidamente mediante iniezione endovenosa a una dose iniziale di 2,5 mg/kg di peso corporeo nei pazienti adulti e pediatrici^[80]. La dose va calcolata sul peso corporeo reale, anche nei pazienti obesi, sino ad un massimo di 300 mg per singola dose, che corrisponde ad una dose di 300 mg calcolata su un peso reale di 120 Kg^[80]. Finché persistono i principali sintomi clinici di tachicardia, ipoventilazione, iperacidità prolungata e ipertermia, è necessario ripetere l'iniezione in bolo di 2,5 mg/kg ogni 10 minuti fino alla riduzione dei segni clinici di IM e al miglioramento delle anomalie fisiologiche e metaboliche, ovvero fino alla scomparsa dei sintomi identificata dalla stabilità della EtCO₂ espirata, dalla riduzione della frequenza cardiaca e della rigidità^{[11],[14]}. La somministrazione va ripetuta ogni 10 minuti sino ad una dose massima consigliata di 10 mg/Kg, vale a dire in un soggetto di peso uguale o superiore a 120 Kg una dose massima di 1200 mg. Per tutti i pesi corporei, la dose iniziale e le eventuali dosi ripetute non devono superare i 300 mg^[80]. Se si prende in considerazione una dose cumulativa pari o superiore a 10 mg/kg, la diagnosi di ipertermia maligna deve essere rivalutata^{[11],[14],[79],[81]}.

Parte fondamentale della terapia farmacologica con dantrolene sono i fattori organizzativi e la coordinazione del lavoro di squadra^[15]:

1. È appropriato creare/avere un KIT per il Dantrolene: deve essere mobile e contenere tutto il necessario (acqua sterile, siringhe, aghi, checklist).
2. È appropriato creare/avere ausili cognitivi: la checklist deve essere affissa al muro in ogni sala o presente nel carrello dei farmaci della sala per essere consultata dal leader durante l'evento.
3. È appropriato che il leader dia ordini diretti a persone specifiche e ricevere conferma dell'azione completata. Assegnare 1-2 persone esclusivamente alla ricostituzione del farmaco.

4.2 Devono essere disponibili trattamenti sintomatici da attuarsi in base al monitoraggio continuo del paziente

Esito: Mediana 9 | IQR 4-5 | Accordo 100 %

Classe di Raccomandazione (COR): I

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

La gestione sintomatica di una crisi di IM deve essere implementata parallelamente alla somministrazione dell'antidoto (dantrolene) e comprende i seguenti interventi^{[82],[83]}:

1. Gestione dell'Iperkaliemia e dell'acidosi

Per quanto riguarda la gestione dell'iperkaliemia e dell'acidosi, va considerato che l'iperkaliemia è una delle complicanze più precoci e pericolose, in quanto comporta il rischio di arresto cardiaco. Tra gli interventi previsti vi sono la somministrazione di:

- Insulina e Glucosio: Per i pazienti pediatrici, ad esempio, 0,1 U di insulina/kg e 1 mL/kg di glucosio al 50% o equivalente; per gli adulti, 10 unità di insulina per via endovenosa e 50 mL di glucosio al 50% o equivalenti. Controllare i livelli di glucosio ogni ora.
- Calcio Cloruro/Gluconato: Se sono presenti aritmie o onde T appuntite all'ECG, somministrare Calcio Cloruro (10 mg/kg) o Calcio Gluconato (10-50 mg/kg) per stabilizzare le membrane miocardiche.
- Bicarbonato di Sodio: Somministrare 1-2 mEq/kg EV per trattare l'acidosi metabolica e favorire ulteriormente lo spostamento del potassio.

2. Gestione delle Aritmie

- Evitare i Calcio-Antagonisti: Non è indicato l'utilizzo dei calcio antagonisti nel trattamento dell'IM^[84]. Infatti è riportato in letteratura che l'associazione di diltiazem o verapamil può causare sia iperpotassiemia che severa depressione della funzione miocardica^[84].
- Trattamento: Solitamente le aritmie regrediscono con il dantrolene e la correzione di acidosi/iperkaliemia. Se persistono, utilizzare Amiodarone o beta-bloccanti, evitando farmaci che influenzano il calcio.

3. Protezione Renale e Rhabdmiolisi

La mioglobinuria causata dalla distruzione muscolare può portare a insufficienza renale acuta.

- Obiettivo Diuresi: Mantenere un output urinario di almeno 1-2 mL/kg/ora.
- Mannitolo: Se non già incluso nel flacone di dantrolene (ogni flacone da 20 mg DELLA VECCHIA FORMULAZIONE contiene già 3 g di mannitolo), somministrare 0,25 g/kg EV.
- Furosemide: Se la diuresi è insufficiente nonostante i liquidi, somministrare 0,5-1 mg/kg EV.

4.3 Il trattamento deve essere avviato immediatamente al primo sospetto clinico di crisi di IM, poiché ogni 10 minuti di ritardo nella somministrazione del dantrolene aumenta significativamente il rischio di complicanze gravi, con l'obiettivo di ridurre la mortalità al di sotto del 10%

Esito: Mediana 9 | IQR 4-5 | Accordo 100 %

Classe di Raccomandazione (COR): I (è indicato)

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

Il rapido riconoscimento, la richiesta di aiuto, la sospensione immediata dei farmaci trigger, la rimozione dei gas anestetici volatili sono una priorità assoluta non appena si sospetta una crisi di IM. L'uso delle infusioni fredde, l'iperventilazione in O₂ 100% ad alto flusso (tidal volume 600 mL per 15 atti di frequenza respiratoria per un paziente adulto) e la decisione di passare



alla TIVA^{[2],[15]}, sono tutte le azioni da mettere in atto nel minor tempo possibile oltre ovviamente alla pronta disponibilità e somministrazione di dantrolene secondo peso.

Per la decontaminazione rapida del circuito anestetico, l'uso di filtri al carbone attivo (ACF) rappresenta la strategia più rapida ed efficace per eliminare i residui di gas anestetico. Gli ACF riducono la concentrazione di anestetico a <5 ppm in 90-120 secondi indipendentemente dal tipo di workstation^[15]. In assenza di questi ogni azienda deve comunque fornire l'appropriato tempo di flush per poter garantire la decontaminazione dagli anestetici volatili.

4.4 È appropriato considerare l'impiego di tecniche di supporto avanzato, quali l'ossigenazione extracorporea a membrana veno-arteriosa (VA-ECMO), il bypass cardiopolmonare (CPB) e le tecniche di purificazione continua del sangue, laddove logisticamente e strutturalmente disponibile, esclusivamente come rescue therapy in presenza di instabilità emodinamica grave o ipertermia estrema refrattarie al trattamento standard.

Esito: Mediana 7 | IQR 4-5 | Accordo 93,3 %

Classe di Raccomandazione (COR): I (è indicato)

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

L'IM è una crisi metabolica potenzialmente letale che richiede un intervento rapido e coordinato. Qualora le manovre convenzionali, sospensione dei trigger, somministrazione di dantrolene e raffreddamento attivo, risultino insufficienti, è necessario considerare l'escalation terapeutica con tecniche di supporto avanzato, previa verifica della loro disponibilità in loco o pianificando un trasferimento protetto tempo-dipendente. In tali contesti, risulta opportuno procedere a queste manovre invasive previa conferma dell'alta probabilità clinica di ipertermia maligna e dopo aver escluso ragionevolmente le principali diagnosi differenziali. Le evidenze da case reports, serie di casi e studi di simulazione documentano come il CPB/VA-ECMO agisca come salva-vita nelle crisi refrattarie, fermo restando che tali tecnologie non sono capillarmente presenti in tutti i presidi ospedalieri del territorio nazionale. Parallelamente, le tecniche di purificazione continua del sangue, quali CBP/CVVHDF, si rivelano efficaci per la clearance rapida della mioglobina e la correzione delle sequele metaboliche.

Tuttavia, la decisione di ricorrere a tali procedure invasive non può prescindere dall'alta probabilità di IM, previa esclusione rigorosa di tutte le cause alternative. Prima di procedere con VA-ECMO, CPB o CBP, il team medico deve accertarsi della diagnosi. Molte condizioni perioperatorie possono mimare una crisi di IM: sepsi, crisi tireotossica, colpo di calore, sindrome neurolettica maligna (NMS), tossicità da farmaci, o altre cause di ipermetabolismo acuto^{[85],[86],[87]}. Tali condizioni richiedono trattamenti radicalmente diversi e l'uso improprio di ECMO o dialisi senza diagnosi accurata potrebbe esporre il paziente a rischi aggiuntivi ingiustificati. È fondamentale utilizzare strumenti validati come la Clinical Grading Scale per quantificare la probabilità di IM e procedere all'esclusione sistematica delle diagnosi alternative prima di intraprendere qualsiasi procedura invasiva^{[81],[88]}.

In presenza di collasso cardiovascolare, aritmie letali o ipertermia non responsiva al dantrolene e al raffreddamento superficiale, VA-ECMO e bypass cardiopolmonare offrono un duplice vantaggio: garantiscono supporto circolatorio e respiratorio vitale e consentono un raffreddamento corporeo estremamente rapido ed efficiente tramite scambiatore di calore esterno^[89].

La purificazione continua del sangue (CBP) o l'emofiltrazione (CVVHDF) sono cruciali per gestire le complicanze sistemiche della rhabdmiolisi massiva tipica dell'IM: permettono la rimozione efficace della mioglobina plasmatica (prevenendo il danno renale acuto), la correzione dell'acidosi metabolica e il controllo dell'iperkaliemia severa^{[90],[91]}.

MACROAREA TEMATICA 5 – GESTIONE POST-OPERATORIA E DIMISSIONI

5.1 È appropriato che i pazienti che abbiano manifestato un episodio di ipertermia maligna, sia in forma conclamata che attenuata o sospetta, siano sottoposti a un monitoraggio continuo in un ambiente ad alta intensità di cure per un periodo non inferiore alle 24-72 ore.

Esito: Mediana 9 | IQR 4-5 | Accordo 100 %

Classe di Raccomandazione (COR): I (è indicato)

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

L'episodio di ipertermia maligna non si esaurisce con la risoluzione della fase iperacuta intraoperatoria. Nonostante l'eventuale iniziale stabilizzazione del paziente, nella maggior parte dei casi è necessaria la gestione post-operatoria delle sequele sistemiche derivanti dalla massiva citolisi muscolare. Il ricovero in ambiente intensivo può garantire un monitoraggio più accurato e la terapia di supporto per tutte le complicanze metaboliche^[15]. La distruzione delle fibre muscolari determina infatti il rilascio in circolo di ingenti quantità di mioglobina, una proteina altamente nefrotossica che, precipitando a livello dei tubuli renali, espone il paziente a un rischio severo di insufficienza renale acuta. Parallelamente, la fuoriuscita di potassio dal compartimento intracellulare a quello extracellulare configura un quadro di iperpotassiemia. La gestione di tali squilibri elettrolitici richiede un monitoraggio elettrocardiografico costante e l'esecuzione di emogasanalisi seriali. La stretta valutazione del profilo coagulativo permette di prevenire e trattare l'eventuale coagulazione intravascolare disseminata scatenata dallo stress metabolico e dal rialzo termico massivo. Dal punto di vista laboratoristico, i livelli di CK plasmatica fungono da indicatore biochimico della gravità del danno muscolare e dell'efficacia della terapia di supporto. Il picco di questi enzimi si registra spesso molte ore dopo la conclusione dell'intervento chirurgico, rendendo necessaria una valutazione clinica costante per escludere l'insorgenza di sindromi compartimentali dovute all'edema muscolare. Un altro dato a favore di un ricovero in ambiente intensivo è il rischio di riacutizzazioni delle crisi nonostante la terapia con Dantrolene. Dalla letteratura si evince che fino al 25% dei pazienti possono presentare i sintomi tipici della crisi da ipertermia maligna da 2 a 72h dopo l'interruzione del trattamento farmacologico, riconoscendo come fattori di rischio il fenotipo muscolare, la latenza di tempo tra la somministrazione del trigger e la manifestazione della sintomatologia e l'entità dell'incremento della temperatura^{[10],[92]}. Pertanto anche se le linee guida consigliano un monitoraggio di almeno 24 ore^{[6],[8]}, l'opinione del gruppo di studio propende per prolungare il monitoraggio in casi selezionati ad almeno 72 ore. Il periodo di monitoraggio secondo il gruppo di studio andrebbe valutato caso per caso in base alla gravità clinica.

5.2 È appropriato che i pazienti con suscettibilità nota che non abbiano presentato complicanze durante una gestione anestesiológica trigger-free siano sottoposti a monitoraggio post-operatorio in recovery-room secondo i criteri clinici standard adottati per la popolazione generale, prevedendo, ove possibile, la collocazione in un ambiente protetto, senza che tale condizione precluda l'accesso a procedure in regime ambulatoriale o di Day Surgery.

Esito: Mediana 7 | IQR 4-5 | Accordo 93,3 %

Classe di Raccomandazione (COR): I (è indicato)

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

Un paziente suscettibile all'ipertermia maligna, con un decorso intraoperatorio normale grazie all'adozione di un percorso trigger-free, ha un rischio di complicanze post-operatorie identico a quello della popolazione generale^[74]. Un ricovero in



ambiente intensivo od un monitoraggio prolungato in recovery-room non sembrano apportare alcun beneficio, a fronte di un aumento dei costi e dello stress del paziente.

5.3 È appropriato che la comunicazione della condizione di suscettibilità avvenga mediante il rilascio di un'informativa scritta formale al paziente o al caregiver prima della dimissione, concepita specificamente per garantire la tempestiva e corretta trasmissione delle informazioni critiche al Medico di Medicina Generale e ai medici specialisti nelle successive fasi di cura. Tale modalità documentale è finalizzata ad assicurare una gestione perioperatoria sicura in ogni futuro contesto assistenziale, fungendo da presidio indispensabile per la prevenzione del rischio clinico correlato alla patologia.

Esito: Mediana 9 | IQR 4-5 | Accordo 100 %

Classe di Raccomandazione (COR): I (è indicato)

Livello di Evidenza (LoE): C – consenso di esperti

Al momento della dimissione, un paziente che abbia presentato un episodio sospetto o confermato di ipertermia maligna deve essere adeguatamente informato del possibile rischio di suscettibilità e delle implicazioni per future procedure anestesiológicas^[6]. Poiché la malattia può avere una trasmissione autosomica dominante^[93], è opportuno che l'informazione venga estesa anche ai familiari, che potrebbero essere a loro volta a rischio. È inoltre consigliabile fornire una documentazione scritta dell'evento anestesiológico e delle complicanze osservate, al fine di consentire una corretta comunicazione con i futuri curanti e facilitare l'eventuale invio a centri specialistici per approfondimenti diagnostici e consulenza genetica. Questa strategia mira a ridurre il rischio di esposizioni future a farmaci trigger ed a migliorare la sicurezza perioperatoria.

BOX INFORMATIVO**Implementazione pratica: documentazione e segnalazione dell'episodio di IM****Obbligo normativo**

In conformità al D.M. 30 aprile 2015, ogni sospetta reazione avversa riconducibile a Ipertermia Maligna deve essere segnalata tempestivamente attraverso i canali di farmacovigilanza previsti (rete nazionale di segnalazione ADR).

Cosa documentare in cartella clinica

- Farmaco/i trigger somministrato/i e timing di esposizione
- Segni clinici di esordio e relativa cronologia (ipermetabolismo, rigidità, ipertermia, rabdomiolisi)
- Punteggio ottenuto con la Clinical Grading Scale (MH Rank)
- Dose totale di dantrolene somministrata e tempistiche di somministrazione
- Eventuali complicanze sistemiche (iperkaliemia, insufficienza renale, CID, aritmie)
- Esito clinico e durata del monitoraggio post-episodio

A chi/cosa serve

- Sicurezza del singolo paziente (continuità informativa per le cure future)
- Alimentazione dei registri clinici nazionali/regionali sull'IM
- Supporto alla ricerca clinica su una patologia rara, dove ogni caso documentato ha un valore informativo elevato

Responsabile

L'anestesista che ha gestito l'evento, in collaborazione con il risk manager della struttura per la segnalazione ADR.



BIBLIOGRAFIA

1. Velia Bruno, "Indicazioni metodologiche per la stesura di raccomandazioni di buone pratiche clinico assistenziali basate sul consenso esperto: RBPCA consensus-based," 2025. Accessed: May 21, 2026. [Online]. Available: https://www.iss.it/documents/d/guest/mm-rbpca_consensus
2. F. R. F. M. Y. L. C. Z. C. T. C. Fabio Sbaraglia, "Prevenzione, Gestione e Trattamento dell'Ipertermia Maligna - SIAARTI," 2020.
3. R. Monzani et al., "National insights on malignant hyperthermia: a SIAARTI survey on clinical practices, preparedness, and future directions," *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*, vol. 5, no. 1, p. 85, Nov. 2025, doi: 10.1186/s44158-025-00293-4.
4. F. Sbaraglia, "It will happen once in a lifetime: learning from the SIAARTI survey on malignant hyperthermia clinical practices," *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*, vol. 5, no. 1, p. 68, Oct. 2025, doi: 10.1186/s44158-025-00298-z.
5. P. M. Hopkins, "Malignant hyperthermia: Pharmacology of triggering," 2011, Oxford University Press. doi: 10.1093/bja/aer132.
6. P. M. Hopkins et al., "Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists," *Anaesthesia*, vol. 76, no. 5, pp. 655–664, May 2021, doi: 10.1111/anae.15317.
7. K. P. E. Glahn et al., "Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: Guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group," 2010, Oxford University Press. doi: 10.1093/bja/aeq243.
8. S. Riazi, N. Kraeva, and P. M. Hopkins, "Updated guide for the management of malignant hyperthermia," *Canadian Journal of Anesthesia*, vol. 65, no. 6, pp. 709–721, Jun. 2018, doi: 10.1007/s12630-018-1108-0.
9. P. K. Gupta and P. M. Hopkins, "Diagnosis and management of malignant hyperthermia," *BJA Educ.*, vol. 17, no. 7, pp. 249–254, Jul. 2017, doi: 10.1093/bjaed/mkw079.
10. H. Rosenberg, M. Davis, D. James, N. Pollock, and K. Stowell, "Malignant hyperthermia," 2007. doi: 10.1186/1750-1172-2-21.
11. H. Rüffert et al., "European Malignant Hyperthermia Group 2025 guidelines for the investigation of malignant hyperthermia susceptibility," *Br. J. Anaesth.*, vol. 136, no. 2, pp. 653–661, Feb. 2026, doi: 10.1016/j.bja.2025.11.006.
12. S. G. Gonsalves, R. T. Dirksen, and K. Sangkuhl, "CPIC Guideline for the Use of Potent Volatile Anesthetic Agents and Succinylcholine in the Context of RYR1 or CACNA1S Genotypes," *Clin Pharmacol Ther*, vol. 105, no. 6, pp. 1338–1354, 2019, doi: 10.1002/cpt.1319.
13. M. G. Larach, G. A. Gronert, G. C. Allen, B. W. Brandom, and E. B. Lehman, "Clinical Presentation, Treatment, and Complications of Malignant Hyperthermia in North America from 1987 to 2006," *Anesth. Analg.*, vol. 110, no. 2, pp. 498–507, Feb. 2010, doi: 10.1213/ANE.0b013e3181c6b9b2.
14. K. P. E. Glahn et al., "Recognition and management of a malignant hyperthermia crisis: updated 2024 guideline from the European Malignant Hyperthermia Group," *Br. J. Anaesth.*, vol. 134, no. 1, pp. 221–223, Jan. 2025, doi: 10.1016/j.bja.2024.09.022.
15. H. Rüffert et al., "Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group," *Br. J. Anaesth.*, vol. 126, no. 1, pp. 120–130, Jan. 2021, doi:

10.1016/j.bja.2020.09.029.

16. C. A. Ibarra Moreno et al., "An assessment of penetrance and clinical expression of malignant hyperthermia in individuals carrying diagnostic ryanodine receptor 1 gene mutations," *Anesthesiology*, vol. 131, no. 5, pp. 983–991, Nov. 2019, doi: 10.1097/ALN.0000000000002813.
17. R. L. Robinson et al., "Recent advances in the diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility: How confident can we be of genetic testing?," *European Journal of Human Genetics*, vol. 11, no. 4, pp. 342–348, Apr. 2003, doi: 10.1038/sj.ejhg.5200964.
18. R. S. Litman, C. D. Flood, R. F. Kaplan, Y. L. Kim, and J. R. Tobin, "Postoperative Malignant Hyperthermia," *Anesthesiology*, vol. 109, no. 5, pp. 825–829, Nov. 2008, doi: 10.1097/ALN.0b013e31818958e5.
19. M. G. Larach et al., "A Clinical Grading Scale to Predict Malignant Hyperthermia Susceptibility," *Anesthesiology*, vol. 80, no. 4, pp. 771–779, Apr. 1994, doi: 10.1097/00000542-199404000-00008.
20. M. G. Larach, B. W. Broom, G. C. Allen, G. A. Gronert, and E. B. Lehman, "Malignant Hyperthermia Deaths Related to Inadequate Temperature Monitoring, 2007–2012," *Anesth. Analg.*, vol. 119, no. 6, pp. 1359–1366, Dec. 2014, doi: 10.1213/ANE.0000000000000421.
21. M. G. Larach, B. W. Broom, G. C. Allen, G. A. Gronert, and E. B. Lehman, "Cardiac Arrests and Deaths Associated with Malignant Hyperthermia in North America from 1987 to 2006," *Anesthesiology*, vol. 108, no. 4, pp. 603–611, Apr. 2008, doi: 10.1097/ALN.0b013e318167aee2.
22. E. B. Rosero, A. O. Adesanya, C. H. Timaran, and G. P. Joshi, "Trends and Outcomes of Malignant Hyperthermia in the United States, 2000 to 2005," 2009. [Online]. Available: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/nisoverview.jsp>.
23. S. Riazi, N. Kraeva, and P. M. Hopkins, "Malignant Hyperthermia in the Post-Genomics Era: New Perspectives on an Old Concept," Jan. 01, 2018, Lippincott Williams and Wilkins. doi: 10.1097/ALN.0000000000001878.
24. D. M. Miller et al., "Genetic epidemiology of malignant hyperthermia in the UK," *Br. J. Anaesth.*, vol. 121, no. 4, pp. 944–952, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.bja.2018.06.028.
25. P. J. Davis and B. W. Broom, "The Association of Malignant Hyperthermia and Unusual Disease: When You're Hot You're Hot, or Maybe Not," *Anesth. Analg.*, vol. 109, no. 4, pp. 1001–1003, Oct. 2009, doi: 10.1213/ane.0b013e3181b493d4.
26. T. L. Lee-Chiong and J. T. Stitt, "Disorders of temperature regulation.," *Compr. Ther.*, vol. 21, no. 12, pp. 697–704, Dec. 1995.
27. N. Sambuughin et al., "Screening of the Entire Ryanodine Receptor Type 1 Coding Region for Sequence Variants Associated with Malignant Hyperthermia Susceptibility in the North American Population," *Anesthesiology*, vol. 102, no. 3, pp. 515–521, Mar. 2005, doi: 10.1097/00000542-200503000-00007.
28. T. V. McCarthy et al., "Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12–13.2," *Nature*, vol. 343, no. 6258, pp. 562–564, Feb. 1990, doi: 10.1038/343562a0.
29. R. S. Litman and H. Rosenberg, "Malignant Hyperthermia," *JAMA*, vol. 293, no. 23, p. 2918, Jun. 2005, doi: 10.1001/jama.293.23.2918.
30. H. Rosenberg, J. F. Antognini, and S. Muldoon, "Testing for Malignant Hyperthermia," *Anesthesiology*, vol. 96, no. 1, pp. 232–237, Jan. 2002, doi: 10.1097/00000542-200201000-00036.
31. P. M. Hopkins, E. Hartung, and F. Wappler, "Multicentre evaluation of ryanodine contracture testing in malignant hyperthermia. The European Malignant Hyperthermia Group," *Br. J. Anaesth.*, vol. 80, no. 3, pp. 389–394, Mar. 1998, doi:



10.1093/bja/80.3.389.

32. P. M. Hopkins et al., "European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility," Oct. 01, 2015, Elsevier Ltd. doi: 10.1093/bja/aev225.
33. R. S. Litman et al., "Consensus Statement of the Malignant Hyperthermia Association of the United States on Unresolved Clinical Questions Concerning the Management of Patients With Malignant Hyperthermia," *Anesth. Analg.*, vol. 128, no. 4, pp. 652–659, Apr. 2019, doi: 10.1213/ANE.0000000000004039.
34. R. S. Litman, S. M. Griggs, J. J. Dowling, and S. Riazi, "Malignant Hyperthermia Susceptibility and Related Diseases," *Anesthesiology*, vol. 128, no. 1, pp. 159–167, Jan. 2018, doi: 10.1097/ALN.0000000000001877.
35. A. K. Bamaga et al., "Neuromuscular conditions associated with malignant hyperthermia in paediatric patients: A 25-year retrospective study," *Neuromuscular Disorders*, vol. 26, no. 3, pp. 201–206, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.nmd.2016.02.007.
36. W. Klingler, H. Rueffert, F. Lehmann-Horn, T. Girard, and P. M. Hopkins, "Core Myopathies and Risk of Malignant Hyperthermia," *Anesth. Analg.*, vol. 109, no. 4, pp. 1167–1173, Oct. 2009, doi: 10.1213/ANE.0b013e3181b5ae2d.
37. M. Denborough, "Malignant hyperthermia," *The Lancet*, vol. 352, no. 9134, pp. 1131–1136, Oct. 1998, doi: 10.1016/S0140-6736(98)03078-5.
38. D. S. Stamm et al., "Native American myopathy: Congenital myopathy with cleft palate, skeletal anomalies, and susceptibility to malignant hyperthermia," *Am. J. Med. Genet. A*, vol. 146A, no. 14, pp. 1832–1841, Jul. 2008, doi: 10.1002/ajmg.a.32370.
39. K. A. Quane et al., "Mutations in the ryanodine receptor gene in central core disease and malignant hyperthermia," *Nat. Genet.*, vol. 5, no. 1, pp. 51–55, Sep. 1993, doi: 10.1038/ng0993-51.
40. A. Brandt, "Screening of the ryanodine receptor gene in 105 malignant hyperthermia families: novel mutations and concordance with the in vitro contracture test," *Hum. Mol. Genet.*, vol. 8, no. 11, pp. 2055–2062, Oct. 1999, doi: 10.1093/hmg/8.11.2055.
41. C. A. Sewry et al., "The spectrum of pathology in central core disease," *Neuromuscular Disorders*, vol. 12, no. 10, pp. 930–938, Dec. 2002, doi: 10.1016/S0960-8966(02)00135-9.
42. Y. Zhang et al., "A mutation in the human ryanodine receptor gene associated with central core disease," *Nat. Genet.*, vol. 5, no. 1, pp. 46–50, Sep. 1993, doi: 10.1038/ng0993-46.
43. S. Guis et al., "Multiminicore Disease in a Family Susceptible to Malignant Hyperthermia," *Arch. Neurol.*, vol. 61, no. 1, p. 106, Jan. 2004, doi: 10.1001/archneur.61.1.106.
44. C. E. D'Arcy et al., "King-denborough syndrome caused by a novel mutation in the ryanodine receptor gene," *Neurology*, vol. 71, no. 10, pp. 776–777, Sep. 2008, doi: 10.1212/01.wnl.0000324929.33780.2f.
45. J. R. Tobin, "Malignant Hyperthermia and Apparent Heat Stroke," *JAMA*, vol. 286, no. 2, p. 168, Jul. 2001, doi: 10.1001/jama.286.2.168.
46. D. Figarella-Branger et al., "Pathological findings in 165 patients explored for malignant hyperthermia susceptibility," *Neuromuscular Disorders*, vol. 3, no. 5–6, pp. 553–556, 1993, doi: 10.1016/0960-8966(93)90114-Y.
47. D. Bendahan et al., "A Noninvasive Investigation of Muscle Energetics Supports Similarities Between Exertional Heat Stroke and Malignant Hyperthermia," *Anesth. Analg.*, vol. 93, no. 3, pp. 683–689, Sep. 2001, doi: 10.1097/0000539-200109000-00030.
48. J. F. Ryan and L. G. Tedeschi, "Sudden unexplained death in a patient with a family history of malignant hyperthermia," *J. Clin. Anesth.*, vol. 9, no. 1, pp. 66–68, Feb. 1997, doi: 10.1016/S0952-8180(96)00207-3.

49. A. Köchling, F. Wappler, G. Winkler, and J. S. A. Esch, "Rhabdomyolysis following Severe Physical Exercise in a Patient with Predisposition to Malignant Hyperthermia," *Anaesth. Intensive Care*, vol. 26, no. 3, pp. 315–318, Jun. 1998, doi: 10.1177/0310057X9802600317.
50. F. Wappler et al., "Evidence for Susceptibility to Malignant Hyperthermia in Patients with Exercise-induced Rhabdomyolysis," *Anesthesiology*, vol. 94, no. 1, pp. 95–100, Jan. 2001, doi: 10.1097/00000542-200101000-00019.
51. G. D. Vladutiu et al., "Genetic risk for malignant hyperthermia in non-anesthesia-induced myopathies," *Mol. Genet. Metab.*, vol. 104, no. 1–2, pp. 167–173, Sep. 2011, doi: 10.1016/j.ymgme.2011.07.001.
52. R. Krivosic-Horber, T. Dépret, J. M. Wagner, and C. A. Maurage, "Malignant hyperthermia susceptibility revealed by increased serum creatine kinase concentrations during statin treatment," *Eur. J. Anaesthesiol.*, vol. 21, no. 7, pp. 572–574, Jul. 2004, doi: 10.1017/S0265021504227120.
53. S. Guis et al., "Rhabdomyolysis and myalgia associated with anticholesterolemic treatment as potential signs of malignant hyperthermia susceptibility," *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, vol. 49, no. 2, pp. 237–238, Apr. 2003, doi: 10.1002/art.11013.
54. G. A. Gronert, R. L. Thompson, and B. M. Onofrio, "Human malignant hyperthermia: awake episodes and correction by dantrolene," *Anesth. Analg.*, vol. 59, no. 5, pp. 377–8, May 1980.
55. E. Zvaritch, R. Gillies, N. Kraeva, M. Richer, H. Jungbluth, and S. Riazi, "Fatal awake malignant hyperthermia episodes in a family with malignant hyperthermia susceptibility: a case series," *Canadian Journal of Anesthesia*, vol. 66, no. 5, pp. 540–545, May 2019, doi: 10.1007/s12630-019-01320-z.
56. L. Groom et al., "Identical de novo Mutation in the Type 1 Ryanodine Receptor Gene Associated with Fatal, Stress-induced Malignant Hyperthermia in Two Unrelated Families," *Anesthesiology*, vol. 115, no. 5, pp. 938–945, Nov. 2011, doi: 10.1097/ALN.0b013e3182320068.
57. F. Racca et al., "Recommendations for anesthesia and perioperative management of patients with neuromuscular disorders," *Minerva Anesthesiol.*, vol. 79, no. 4, pp. 419–33, Apr. 2013.
58. R. H. Rosenberg H, "Susceptibility to malignant hyperthermia: Evaluation and management. UpToDate".
59. A. F. Nimmo et al., "Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA)," *Anaesthesia*, vol. 74, no. 2, pp. 211–224, Feb. 2019, doi: 10.1111/anae.14428.
60. H. Ruffert, B. Bastian, and D. Bendixen, "Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients," *Br J Anaesth*, vol. 126, no. 1, pp. 120–130, 2021, doi: 10.1016/j.bja.2020.10.016.
61. P. M. Jones et al., "Association between known or strongly suspected malignant hyperthermia susceptibility and postoperative outcomes: an observational population-based study," *Canadian Journal of Anesthesia*, vol. 66, no. 2, pp. 161–181, Feb. 2019, doi: 10.1007/s12630-018-1250-8.
62. T. W. Kim, M. E. Nemergut, and D. S. Warner, "Preparation of Modern Anesthesia Workstations for Malignant Hyperthermia-susceptible Patients," *Anesthesiology*, vol. 114, no. 1, pp. 205–212, Jan. 2011, doi: 10.1097/ALN.0b013e3181ee2cb7.
63. J. J. Beebe and D. I. Sessler, "Preparation of Anesthesia Machines for Patients Susceptible to Malignant Hyperthermia," *Anesthesiology*, vol. 69, no. 3, pp. 395–400, Sep. 1988, doi: 10.1097/00000542-198809000-00018.
64. T. T. McGraw and T. P. Keon, "Malignant hyperthermia and the clean machine," *Canadian Journal of Anaesthesia*, vol. 36, no. 5, pp. 530–532, Sep. 1989, doi: 10.1007/BF03005381.
65. L. H. B. SchÖNell, C. Sims, and M. Bulsara, "Preparing a New Generation Anaesthetic Machine for Patients Susceptible to Malignant Hyperthermia," *Anaesth. Intensive Care*, vol. 31, no. 1, pp. 58–62, Feb. 2003, doi: 10.1177/0310057X0303100112.



66. N. Cottron et al., "The Sevoflurane Washout Profile of Seven Recent Anesthesia Workstations for Malignant Hyperthermia-Susceptible Adults and Infants," *Anesth. Analg.*, vol. 119, no. 1, pp. 67–75, Jul. 2014, doi: 10.1213/ANE.0000000000000208.
67. J. B. COOPER and J. H. PHILIP, "More On Anesthesia Machines and Malignant Hyperpyrexia," *Anesthesiology*, vol. 70, no. 3, pp. 561–561, Mar. 1989, doi: 10.1097/00000542-198903000-00039.
68. T. W. Martin and F. E. Block, "How Will We Ever Know if Our Machine Is Adequately Flushed?," *Anesth. Analg.*, vol. 119, no. 1, pp. 9–10, Jul. 2014, doi: 10.1213/ANE.0000000000000232.
69. C. Thoben et al., "Preparation of anaesthesia workstation for trigger-free anaesthesia: An observational laboratory study," *Eur. J. Anaesthesiol.*, vol. 36, no. 11, pp. 851–856, Nov. 2019, doi: 10.1097/EJA.0000000000001086.
70. D. N. Lucas, R. Russell, J. H. Bamber, and C. D. Elton, "Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021," *Anaesthesia*, vol. 76, no. 10, pp. 1426–1427, Oct. 2021, doi: 10.1111/anae.15528.
71. N. Pollock, E. Langton, K. Stowell, C. Simpson, and N. McDonnell, "Safe Duration of Postoperative Monitoring for Malignant Hyperthermia Susceptible Patients," *Anaesth. Intensive Care*, vol. 32, no. 4, pp. 502–509, Aug. 2004, doi: 10.1177/0310057X0403200407.
72. B. W. Brandom, "Ambulatory surgery and malignant hyperthermia," Dec. 2009. doi: 10.1097/ACO.0b013e328332a45b.
73. S. Heiderich et al., "Low anaesthetic waste gas concentrations in postanesthesia care unit," *Eur. J. Anaesthesiol.*, vol. 35, no. 7, pp. 534–538, Jul. 2018, doi: 10.1097/EJA.0000000000000785.
74. C. Barnes, K. M. Stowell, T. Bulger, E. Langton, and N. Pollock, "Safe Duration of Postoperative Monitoring for Malignant Hyperthermia Patients Administered Non-Triggering Anaesthesia: An Update," *Anaesth. Intensive Care*, vol. 43, no. 1, pp. 98–104, Jan. 2015, doi: 10.1177/0310057X1504300115.
75. H. Rüffert et al., "Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients from the European Malignant Hyperthermia Group," *Br. J. Anaesth.*, vol. 126, no. 1, pp. 120–130, Jan. 2021, doi: 10.1016/j.bja.2020.09.029.
76. V. M. Neira, W. Al Madhoun, K. Ghaffari, N. Barrowman, P. Berrigan, and W. Splinter, "Efficacy of Malignant Hyperthermia Association of the United States-Recommended Methods of Preparation for Malignant Hyperthermia-Susceptible Patients Using Dräger Zeus Anesthesia Workstations and Associated Costs," *Anesth. Analg.*, vol. 129, no. 1, pp. 74–83, Jul. 2019, doi: 10.1213/ANE.00000000000003441.
77. M. G. Larach et al., "Succinylcholine use and dantrolene availability for malignant hyperthermia treatment: Database analyses and systematic review," Jan. 01, 2019, Lippincott Williams and Wilkins. doi: 10.1097/ALN.00000000000002490.
78. S. Riazi et al., "Malignant hyperthermia and the clinical significance of type-1 ryanodine receptor gene (RYR1) variants: proceedings of the 2013 MHAUS Scientific Conference," *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, vol. 61, no. 11, pp. 1040–1049, Nov. 2014, doi: 10.1007/s12630-014-0227-5.
79. R. H. Ng Kwet Shing et al., "The novel rapid formulation of intravenous dantrolene (NPJ5008) versus standard dantrolene (DantriumW) A clinical part-randomised phase 1 study in healthy volunteers," *Eur. J. Anaesthesiol.*, vol. 41, no. 5, pp. 381–390, May 2024, doi: 10.1097/EJA.0000000000001966.
80. K. P. E. Glahn et al., "Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: European Malignant Hyperthermia Group guidelines," *Br. J. Anaesth.*, vol. 125, no. 2, pp. 133–140, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.bja.2020.04.089.
81. M. F. L. Neville et al., "Evaluation of anesthesiology residents in the diagnosis and control of malignant hyperthermia: comparison of three scenarios of realistic simulation – a cross-sectional controlled study," *Brazilian Journal of Anesthesiology*

(English Edition), vol. 75, no. 4, Jul. 2025, doi: 10.1016/j.bjane.2025.844615.

82. M. F. Mullins, "Malignant Hyperthermia: A Review," *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, vol. 33, no. 5, pp. 582–589, Oct. 2018, doi: 10.1016/j.jopan.2017.04.008.
83. P. M. Patil, "Malignant hyperthermia in the oral and maxillofacial surgery patient: an update," *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, vol. 112, no. 3, pp. e1–e7, Sep. 2011, doi: 10.1016/j.tripleo.2011.04.034.
84. T. Migita, K. Mukaida, T. Yasuda, H. Hamada, and M. Kawamoto, "Calcium channel blockers are inadequate for malignant hyperthermia crisis," *J. Anesth.*, vol. 26, no. 4, pp. 579–584, Aug. 2012, doi: 10.1007/s00540-012-1347-0.
85. A. Herlich, "Perioperative temperature elevation: Not all hyperthermia is malignant hyperthermia," Sep. 2013. doi: 10.1111/pan.12244.
86. M. Cuccarelli, A. Zampogna, and A. Suppa, "The broad spectrum of malignant syndromes," Dec. 01, 2024, Academic Press Inc. doi: 10.1016/j.nbd.2024.106734.
87. F. Wappler, "Anesthesia for patients with a history of malignant hyperthermia," Jun. 2010. doi: 10.1097/ACO.0b013e328337ffe0.
88. P. H. Fu and C. N. Ho, "A Case Report of an Incidental Ultrasound Finding in a Suspected Malignant Hyperthermia Patient," *A and A Practice*, vol. 16, no. 12, p. E01651, Dec. 2022, doi: 10.1213/XAA.0000000000001651.
89. L. R. Van Den Bersselaar, M. W. Hollmann, J. M. M. H. Van Den Goor, J. A. Winkelman, M. M. J. Snoeck, and O. T. Corsmit, "Malignant Hyperthermia During Cardiac Surgery Successfully Treated by Deep Hypothermia Using Cardiopulmonary Bypass: A Case Report," *A and A Practice*, vol. 15, no. 11, p. E01546, Nov. 2021, doi: 10.1213/XAA.0000000000001546.
90. J. Gubenšek, J. Buturović-Ponikvar, N. Škofic, and R. Ponikvar, "Regional Citrate Anticoagulation for Intermittent Predilution Online Hemofiltration," *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, vol. 13, no. 4, pp. 306–309, Aug. 2009, doi: 10.1111/j.1744-9987.2009.00729.x.
91. C. Sheng, C. Yang, Z. Jing, and Y. Li, "The Use of Continuous Blood Purification for the Treatment of Malignant Hyperthermia in an Infant," *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, vol. 35, no. 11, pp. 3307–3310, Nov. 2021, doi: 10.1053/j.jvca.2020.10.055.
92. C. R. Fernandes, W. A. Pinto Filho, L. C. Cezar, J. M. Alves Gomes, and G. K. Florencio da Cunha, "Fatal Recrudescence of Malignant Hyperthermia in an Infant with Moebius Syndrome," *Rev. Bras. Anesthesiol.*, vol. 63, no. 3, pp. 296–300, May 2013, doi: 10.1016/S0034-7094(13)70234-4.
93. S. Riazi, K. Nolan, and H. Rosenberg, "From the Journal archives: Hereditary aspects of malignant hyperthermia," *Canadian Journal of Anesthesia*, vol. 61, no. 12, pp. 1122–1125, Nov. 2014, doi: 10.1007/s12630-014-0233-7.



ALLEGATO 1 - PROTOCOLLO METODOLOGICO

Sezione	Fase	Obiettivo	Metodo/Modalità	Partecipanti	Strumenti	Scala/Criteri	Soglia Consenso	Output
Governance	Costituzione GdS	Garantire multidisciplinarietà e multiprofessionalità	Individuazione componenti anestesio-logico-rianimatori da parte del Consiglio Direttivo SIAARTI; individuazione altre società scientifiche concordata con il CN-CG-ISS; coinvolgimento diretto di AFIM sin dalle fasi iniziali	Consiglio Direttivo SIAARTI, CN-CG-ISS, AFIM	—	—	—	Gruppo di sviluppo costituito (marzo 2025)
Governance	Costituzione Gruppo di lavoro metodologico	Garantire rigore e riproducibilità metodologica	Individuazione del metodologo e dei Literature search specialists, inseriti come membri del Team review	Coordinatori, Metodologo	—	—	—	Gruppo di lavoro metodologico costituito
Governance	Avvio progetto / formazione	Uniformare linguaggio e procedure di sviluppo	Formazione metodologica introduttiva erogata in apertura dei lavori; presentazione di finalità e perimetro del documento	Coordinatori, Metodologo, intero Gruppo di sviluppo	Riunione plenaria (scoping workshop)	—	—	Gruppo allineato su linguaggio e processo
Scoping workshop	Raccolta ambiti tematici	Identificare le macroaree tematiche candidate	Discussione strutturata secondo Nominal Group Technique (NGT): ogni membro, a turno e per tempi sovrapponibili, espone gli argomenti clinici, logistici e organizzativi ritenuti critici	Intero Gruppo di sviluppo (esclusi Metodologo e Literature search specialists)	Sessione plenaria facilitata dai coordinatori/moderatore	—	—	7 macroaree tematiche candidate
Prioritizzazione macroaree	Prioritizzazione macroaree tematiche	Selezionare le macroaree ad alta priorità assistenziale	Votazione formale, in modalità asincrona e anonima, secondo metodologia Delphi modificata	Panel di 15 esperti con diritto di voto (esclusi Gruppo di scrittura e Team review)	Piattaforma digitale	Likert 1–9 (7–9 = Critical; 4–6 = Important but not critical; 1–3 = Not important)	≥75% dei voti nel range 7–9	5 macroaree tematiche definitive, dopo accorpamento di 2 aree e esclusione della Formazione (Allegato 3)

Sezione	Fase	Obiettivo	Metodo/Modalità	Partecipanti	Strumenti	Scala/Criteri	Soglia Consenso	Output
Ricerca delle evidenze	Ricerca bibliografica, revisione della letteratura e sintesi delle evidenze	Supportare la formulazione degli statement	Ricerca sistematica su database indicizzati; screening indipendente su titolo/abstract e successivamente su testo completo; gestione dei disaccordi da parte del metodologo come terzo giudice indipendente	Literature search specialists, Metodologo, Gruppo di scrittura (screening)	Pub-Med, EMBA-SE; piattaforma	Criteri di inclusione/esclusione predefiniti; arco temporale di 25 anni	—	91 articoli inclusi e sintesi delle evidenze (Allegati 1-2)
Formulazione di statement e razionali	Elaborazione raccomandazioni e razionali	Definire le raccomandazioni cliniche basate sull'evidenza	Scrittura collegiale della proposta preliminare di statement e razionali, sotto supervisione del metodologo	Gruppo di scrittura, Metodologo, Literature search specialists (supporto)	Documenti condivisi	—	—	Bozza di statement + razionali
Processo di consenso	Votazione statement (round 1)	Raggiungere il consenso su formulazione di statement e razionali	Votazione anonima e indipendente; possibilità di inserire commenti liberi in fase di voto al primo round	Panel di 15 esperti (esclusi Coordinatori, Metodologo, Literature search specialists)	Piattaforma Survey-Monkey, form elettronico anonimo	Likert 1-9 (1-3 = non appropriato; 4-6 = incerto; 7-9 = appropriato)	≥75% dei voti nello stesso range	Statement approvati (massimo 2 round previsti; eseguito 1 round, consenso raggiunto)
Esiti votazione	Gestione commenti e dissenso	Condividere i commenti, promuovere la riflessione collegiale	Confronto asincrono tra i membri, finalizzato a facilitare l'interpretazione condivisa dei risultati	Gruppo di scrittura, Metodologo	Non specificato nel documento	—	—	Statement integrati/modificati (minor revision di wording)
Revisione esterna	Peer review	Validare rigore scientifico, chiarezza formale, applicabilità clinico-organizzativa	Invio del manoscritto con richiesta di compilazione di un modulo strutturato; feedback discussi collegialmente con i coordinatori per deliberare accettazione o motivato rifiuto	3 revisori esterni indipendenti, selezionati per comprovata competenza specifica	Modulo di revisione strutturato	—	—	Modifiche testuali approvate integrate nel testo definitivo (tempistica di risposta non specificata nel documento)



Sezione	Fase	Obiettivo	Metodo/Modalità	Partecipanti	Strumenti	Scala/Criteri	Soglia Consenso	Output
Consultazione pubblica	Validazione esterna allargata	Raccogliere il punto di vista di stakeholder non direttamente coinvolti nello sviluppo	Consultazione pubblica aperta a società scientifiche esterne al Gruppo di sviluppo	SIAATIP, ANIARTI, FNOPI, SARNEPI	Form strutturato	Scala Likert 1-5 (1-2 = non appropriato; 3 = incerto; 4-5 = appropriato)	—	Esiti con decisione di accettazione/non accettazione motivata (Sez. metodi -rev. esterna)
Approvazione	Approvazione	Validare il documento definitivo		Intero gruppo di lavoro	Modalità asincrona	—	—	Manoscritto definitivo

ALLEGATO 2 – STRINGHE DI RICERCA E PRISMA FLOW

Pubmed

("malignant hyperthermia"[MeSH Terms] OR "malignant hyperthermia"[tiab]) AND (("Diagnosis"[MeSH Terms] OR diagnosis[tiab] OR diagnostic[tiab]) OR ("Prevention and Control"[MeSH Subheading] OR prevention[tiab] OR prophylaxis[tiab]) OR ("Anesthesia, General"[MeSH Terms] OR "trigger free"[tiab] OR "trigger-free"[tiab] OR "trigger avoidance"[tiab] OR "anesthesia management"[tiab]) OR ("Therapeutics"[MeSH Terms] OR treatment[tiab] OR therapy[tiab] OR dantrolene[tiab]) OR ("Postoperative Care"[MeSH Terms] OR "postoperative management"[tiab] OR "post-operative care"[tiab]) OR ("Patient Discharge"[MeSH Terms] OR discharge[tiab] OR "hospital discharge"[tiab]) OR ("Education"[MeSH Terms] OR training[tiab] OR education[tiab] OR "clinical training"[tiab] OR "professional education"[tiab]))

Active Filters

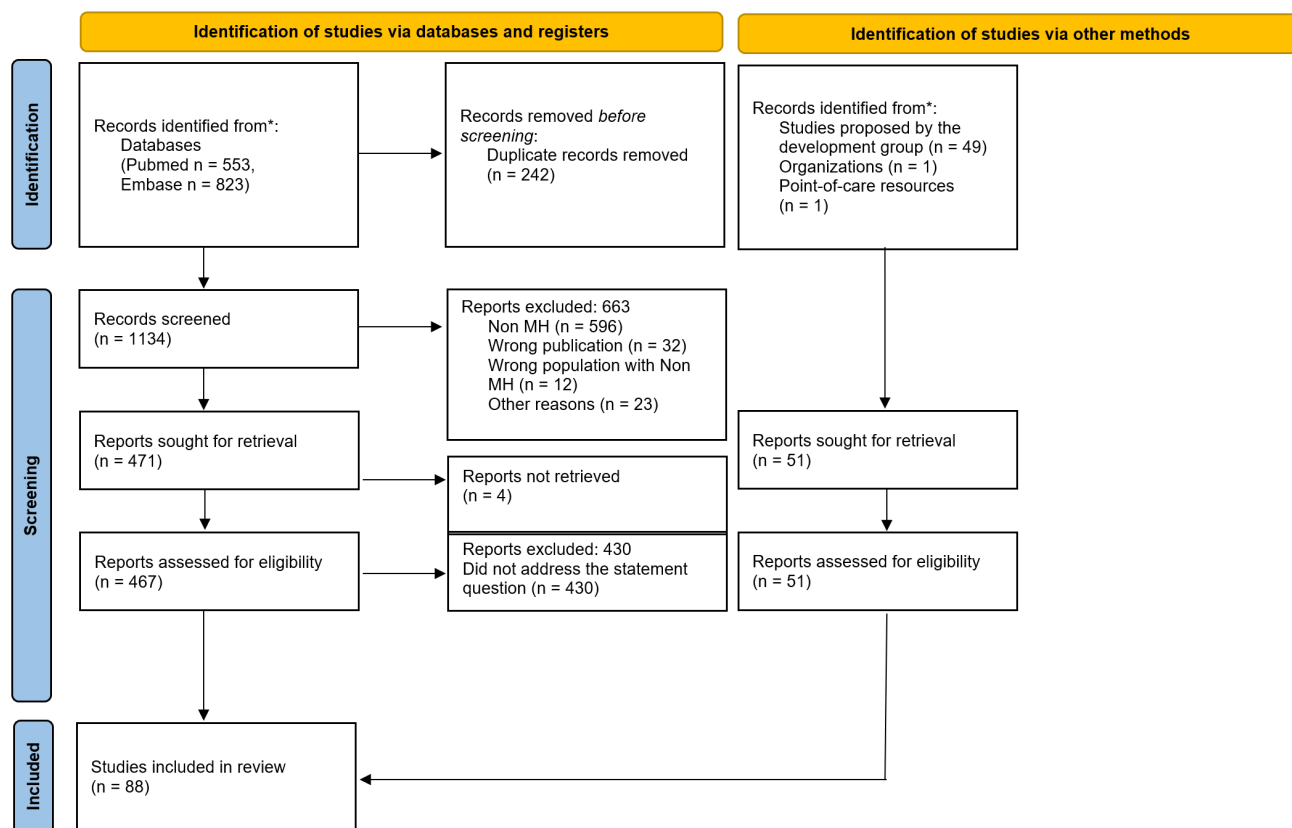
- Article Type: Case Reports, Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Guideline, Meta-Analysis, Multicenter Study, Network Meta-Analysis, Observational Study, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Scoping Review, Systematic Review
- Publication date: 25 years
- Age: All
- Language: English
- Species: Humans

Embase

('malignant hypertherm*' OR 'malignant hyperpyrex*' OR (hypertherm* NEAR/3 convulsion*) OR (hypertherm* NEAR/3 seizure*) OR (hypertherm* NEAR/3 'febrile convulsion*') OR (hypertherm* NEAR/3 'febrile seizure*') OR ('drug-induc*' NEAR/3 (fever* OR hypertherm*)) OR hypertherm* OR hyperpyrex*) AND ((disease NEAR/3 (prevent* OR prophylax* OR protection*)) OR ((preventive OR prophylactic) NEAR/3 (medicat* OR therap* OR treat* OR manag* OR institut*)) OR treatment* OR therap* OR polytherap* OR somatotherap* OR 'combination therap*' OR 'medical treat*' OR 'medical therap*' OR 'therapeutic efficac*' OR 'therapeutic intervent*' OR 'therapeutic trial*' OR 'treatment effectiv*' OR 'general anesth*' OR 'general anaesth*') AND ((post* NEAR/3 (operat* OR surg* OR operation*) NEAR/3 (monitor* OR care OR treat* OR therap* OR recovery OR complicat*)) OR 'post anesth* care unit' OR 'post anaesth* care unit' OR 'recovery room'/exp OR 'recovery room' OR 'recovery ward'/exp OR 'recovery ward' OR pacu OR (educat* NEAR/3 medical) OR 'medical train*' OR 'medical program*' OR 'internship and residency'/exp OR 'internship and residency' OR 'continuing medical education'/exp OR 'continuing medical education')



PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers and other sources



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

Source: Page MJ, et al. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

This work is licensed under CC BY 4.0. To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

ALLEGATO 3 – TABELLA SINTESI EVIDENZE

First Author	Pu-blica-tion Year	DOI	Title	Journal/Book	Article type	Population	Interven-tion	Compari-son	Primary Outcome	Secondary Outcome	Statement
Bamaga AK	2016	10.1016/j.nmd.2016.02.007	Neuromuscular conditions associated with malignant hyperthermia in paediatric patients: A 25-year retrospective study	Neuro-muscular Disorders	Ricerca Originale	Pazienti pediatrici con condizioni neuromuscolari correlate a MH	Analisi clinica e genetica retrospettiva (25 anni)	Incidenza di diversi fenotipi neuromuscolari in bambini MHS	Caratterizzazione dei disturbi neuromuscolari pediatrici associati a MHS	Correlazioni genotipo-fenotipo nella popolazione pediatrica	2.1
Barnes C	2015	10.1177/0310057X1504300115	Safe Duration of Postoperative Monitoring for Malignant Hyperthermia Patients Administered Non-Trig-gering Anaesthesia: An Update	Anaesth. Intensive Care	Studio Prospettico (Update)	206 (studio 2) + 125 (studio 3) soggetti MHS/parenti	Gestione dei pazienti MHS come popolazione chirurgica standard	Studio 1 (monitoraggio 4h) e Studio 2 (1h PACU + 90 min step-down)	Sicurezza del monitoraggio standard (nessuna reazione MH rilevata)	Parametri clinici (FC, FR, Temp, ETCO2) in PACU e reparto	2.5, 5.2
Beebe JJ	1988	10.1097/00000542-198809000-00018	Preparation of Anesthesia Machines for Patients Susceptible to Malignant Hyperthermia	Anesthesio-logy	Studio Sperimen-tale	Macchina per aneste-sia (Ohio Modulus)	Lavaggio (flushing) con 10 l/min di ossigeno e sostituzione componenti	Diverse portate di gas fresco (1 vs 10 l/min) e configurazioni	Tasso di dimi-nuzione delle concentrazioni residue di anestetico	Metodo ottima-le per ridurre la concentrazione sotto 1 ppm	2.2
Bendahan D	2001	10.1097/00000539-200109000-00030	A Noninvasive Investigation of Muscle Energetics Supports Similarities Between Exertional Heat Stroke and Malignant Hyperthermia	Anesth. Analg	Ricerca Originale	26 soggetti post-EHS con IVCT anormale e 26 controlli MHN	Spettroscopia a risonanza magnetica (31P MRS) durante esercizio	Soggetti EHS vs. con-trolli MHN; sottogruppi metabolici	Rilevazione di bioenergetica muscolare anormale (calo precoce pH)	Supporto all'esistenza di una miopatia latente comune tra MH ed EHS	2.1
Davis PJ	2009	10.1213/ane.0b013e3181949344	The Association of Malignant Hyperthermia and Unusual Disease: When You're Hot You're Hot, or Maybe Not	Anesth. Analg	Editoriale / Revisione	Pazienti pediatrici con malattie rare/ neuro-muscolari (N: N/A (Simposio))	Diagnosi di suscettibilità in pazienti con disordini rari	nan	Sfide cliniche nell'accesso venoso e associazione tra HM e malattie insolite (dastrofinopatie, miotonie)	NA	1.3
Brandt A	1999	10.1093/hmg/8.11.2055	Screening of the ryanodine receptor gene in 105 malignant hyperthermia families: novel mutations and concordance with the in vitro contracture test	Hum. Mol. Genet	Ricerca Originale	105 famiglie MH/CCD europee (prevalentemente tedesche)	Screening di 21 mutazioni RYR1 e della regione transmembrana	Concordanza tra genotipo RYR1 e fenotipo IVCT	Frequen-za delle mutazioni e determi-nazione di sensibilità/ specificità IVCT	Identificazione di nuove mutazioni (Thr2206Arg, Arg2454Cys)	2.1
Cooper JB	1989	10.1097/00000542-198903000-00039	More On Anesthesia Machines and Malignant Hyperpyrexia	Anesthesio-logy	Corrispon-denza	N/A (revisione di politiche ospedaliere)	Utilizzo di macchine dedicate vs lavaggio di modelli Modulus II/ Foregger F500	Risultati di Beebe et al. vs protocolli McGraw/ Keon	Validità della rimozione dei vaporizzatori e tempi di lavaggio	Rischi pratici e costi delle attuali racco-mandazioni di decontamina-zione	2.2
Cottron N	2014	10.1213/ANE.0000000000000208	The Sevoflurane Washout Profile of Seven Recent Anesthesia Workstations for Malignant Hyperthermia-Susceptible Adults and Infants	Anesth. Analg	Studio in vitro (Bench test)	7 postazioni moderne (Primus, Zeus, Perseus, Avance, Felix, Flow-I, Leon)	Priming con sevoflurane 3% e lavaggio al massimo FGF consentito	Ventilazione pattern adulto vs pediatrico (infante); riduzione FGF a 10 l/min	Tempo per scendere sotto 5 ppm di sevoflurane; presenza di effetto "rimbalzo"	Specificità dei profili di washout per ogni modello di macchina	2.2



First Author	Pu-blica-tion Year	DOI	Title	Journal/Book	Article type	Population	Interven-tion	Compara-son	Primary Outcome	Secondary Outcome	Statement
Cuccarel-li M	2024	10.1016/j.nbd.2024.106734	The broad spectrum of malignant syndromes	Academic Press Inc	Narrative Review	Pazienti con sindromi maligne (NMS, MH, ecc.)	Analisi del quadro clinico e della gestione terapeutica	Confronto tra diverse sindromi maligne	Meccanismi fisiopatologici comuni (termoregolazione)	Strategie terapeutiche specifiche per ogni sindrome	4.4
D'Arcy CE	2008	10.1121/01.wml.0000324929.33780.2f	King-denborough syndrome caused by a novel mutation in the ryanodine receptor gene	Neurology	Case Report	Ragazza con King-Denborough Syndrome (KDS) e suscettibilità MH	Esame clinico, biopsia muscolare e sequenziamento RYR1	Membri della famiglia e 200 controlli normali	Identificazione della nuova mutazione eterozigote A97G in RYR1	Supporto all'origine genetica (RYR1) della sindrome di King-Denborough	2.1
Denbo-rough M	1998	10.1016/S0140-6736(98)03078-5	Malignant hyperthermia	The Lancet	Seminar (Review)	Popolazioni umane e suine suscettibili a MH e miopatie correlate	Revisione di presentazioni cliniche, genetica (RYR1) e trattamento	Soggetti suscettibili vs. normali	Comprensione di fisiopatologia, diagnosi e gestione della MH	Associazioni con SIDS e altre miopatie (Evans, CCD)	2.1
Figarel-la-Bran-ger D	1993	10.1016/0960-8966(93)90114-Y	Pathological findings in 165 patients explored for malignant hyperthermia susceptibility	Neuro-muscular Disorders	Ricerca Originale	165 pazienti (120 per MH, 45 per colpo di calore da sforzo - EHS)	Biopsia muscolare, tecniche istochimiche e IVCT	Soggetti MHS vs. MHN; gruppo MH vs. gruppo EHS	Dimostrazione dell'assenza di una miopatia specifica per MH o EHS	Associazione della CCD con MH e scoperta di MHS nel gruppo EHS	2.1
Fu PH	2022	10.1213/XAA.00000000000001651	A Case Report of an Incidental Ultrasound Finding in a Suspected Malignant Hyperthermia Patient	A and A Practice	Case Report	Donna di 49 anni dopo chirurgia lombare	Monitoraggio ecografico delle fascicolazioni	Reperti pre- vs post-somministrazione di dantrolene	Scomparsa delle fascicolazioni dopo il dantrolene	Potenziale nuovo metodo diagnostico ecografico per MH	4.4
Glahn KPE	2010	10.1033/bja/a/q243	Recognizing and managing a malignant hyperthermia crisis: Guidelines from the European Malignant Hyperthermia Group	Oxford University Press	Linee Guida (EMHG)	Pazienti in crisi acuta di HM (N: N/A (Linee guida))	Dantrolene, raffreddamento, iperventilazione	Rimozione immediata dei trigger	Gestione dell'emergenza e trattamento sintomatico	NA	1.1
Glahn KPE	2025	10.1016/j.bja.2024.09.022	Recognition and management of a malignant hyperthermia crisis: updated 2024 guideline from the European Malignant Hyperthermia Group	Br. J. Anaesth	Linee guida	Pazienti in crisi di ipertermia maligna	Algoritmo di trattamento aggiornato (Dantrolene, gestione iperkaliemia)	Linee guida EMHG 2010	Consenso sulle raccomandazioni di gestione clinica	Utilizzo di filtri al carbone e gestione delle complicanze (rabbdomiolisi)	1.1, 2.2, 2.4, 4.1
Gonsal-ves SG	2019	10.1002/cpt.1319	CPIC Guideline for the Use of Potent Volatile Anesthetic Agents and Succinylcholine in the Context of RYR1 or CACNA1S Genotypes	Clin Pharmacol Ther	Linee guida	Individui con varianti RYR1 o CACNA1S	Scelta dell'agente anestetico basata sul genotipo	Anestesia con agenti trigger (volatili/succinilcolina)	Prevenzione delle reazioni avverse di HM basata sulla genetica	Revisione delle varianti "causative" accettate dall'EMHG	1.1, 1.3
Gronert GA	1980	PMID: 7189384	Human malignant hyperthermia: awake episodes and correction by dantrolene.	Anesth. Analg	Case Report	Uomo di 42 anni	Somministrazione di dantrolene per via orale	Episodi precedenti non trattati dello stesso paziente	Risoluzione completa dei sintomi dell'MH entro 18 ore	Debolezza muscolare e perdita di coordinazione come effetti collaterali del farmaco	2.1
Groom L	2011	10.1097/ALN.0b013e3182320068	Identical de novo Mutation in the Type 1 Ryanodine Receptor Gene Associated with Fatal, Stress-induced Malignant Hyperthermia in Two Unrelated Families	Anesthesiology	Ricerca / Serie di casi	Due bambini con episodi fatali "da svegli" e le loro famiglie	Analisi genetica e saggi funzionali su miotubi RyR1-null	Sensibilità alla caffeina della RYR1 wild-type	Identificazione della mutazione de novo R3983C e sinergismo con D4505H	Storia clinica di episodi fatali in assenza di farmaci anestetici	2.1

First Author	Pu-blica-tion Year	DOI	Title	Journal/ Book	Article type	Population	Interven-tion	Compara-son	Primary Outcome	Secondary Outcome	Statement
Guis S	2003	10.1002/art.11013	Rhabdomyolysis and myalgia associated with anticholesterolemic treatment as potential signs of malignant hyperthermia susceptibility	Arthritis Care Res. (Hoboken)	Case Report	Donna di 51 anni con ipercolesterolemia	Trattamento con atorvastatina (10 mg/giorno)	N/A	Rabdomiolisi indotta da statine come segnale di suscettibilità all'MH	Risultati positivi ai test di contrattura in vitro (IVCT)	2.1
Guis S	2004	10.1001/arch-neu.61.1.106	Multiminicore Disease in a Family Susceptible to Malignant Hyperthermia	Arch. Neurol	Ricerca Originale	29 membri di una grande famiglia affetta da MH	Analisi istologica (biopsia muscolare), IVCT e analisi di linkage	Soggetti MHS vs. non suscettibili all'interno della famiglia	Associazione tra suscettibilità MH e lesioni "multiminicore"	Identificazione delle mutazioni R2676W e T2787S sullo stesso allele	2.1
Rosenberg H	s.d.	Online page	Susceptibility to malignant hyperthermia: Evaluation and management. UpToDate	Uptodate page	NA	NA	NA	NA	NA	NA	2.1
Heiderich S	2018	10.1097/EJA.0000000000000785	Low anaesthetic waste gas concentrations in postanaesthesia care unit	Eur. J. Anaesthesiol	Studio Osservazionale Prospettico	210 pazienti in due diverse PACU (Han-nover)	Monitoraggio delle concentrazioni di sevoflurane nell'aria ambiente	PACU 1 (grande, 9 letti, alta ventilazione) vs PACU 2 (piccola, 4 letti)	Concentrazioni assolute di gas di scarico di sevoflurane in PACU	Correlazione tra livelli di gas, peso corporeo dei pazienti e ventilazione	2.4, 2.5
Herlich A	2013	10.1111/pan.12244	Perioperative temperature elevation: Not all hyperthermia is malignant hyperthermia	Pediatric Anesthesia	Review clinica	Pazienti pediatrici e adulti con febbre perioperatoria	Diagnosi differenziale dell'ipertermia	MH vs sepsi, stroke e tossicologia	Accuratezza diagnostica delle febbri perioperatorie	Indicazioni all'uso del dantrolene in condizioni non-MH	4.4
Gupta PK	2017	10.1093/bjaed/mkw079	Diagnosis and management of malignant hyperthermia	BJA Educ	Revisione Educativa (CME)	Popolazione chirurgica generale (N: N/A (Review))	Anestetici volatili e succinilcolina	Filtri a carbone attivo e TIVA	Diagnosi differenziale e gestione perioperatoria	NA	1.1
Hopkins PM	1998	10.1093/bja/80.3.389	Multicentre evaluation of ryanodine contracture testing in malignant hyperthermia. The European Malignant Hyperthermia Group	Br. J. Anaesth	Studio Multicentrico	290 individui diagnosticati come MHS o MHN	Test di contrattura in vitro utilizzando ryanodina (RCT)	Risultati RCT vs. test standard (alotano/cafeina)	Determinazione dei valori di cut-off ottimali per il test RCT	Valutazione della variabilità dei risultati tra i centri diagnostici	1.3
Hopkins PM	2011	10.1093/bja/aer132	Malignant hyperthermia: Pharmacology of triggering	Oxford University Press	Revisione (Review)	Pazienti HM (umani e modelli suini) (N: N/A (Review))	Inalatori potenti e succinilcolina	Bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti	Meccanismi di "triggering" e flussi di calcio	NA	1.1, 2.2, 3.1
Hopkins PM	2015	10.1093/bja/aeu225	European Malignant Hyperthermia Group guidelines for investigation of malignant hyperthermia susceptibility	Elsevier Ltd	Linee Guida (EMHG)	Individui a rischio di suscettibilità all'HM (N: N/A (Linee guida))	Test IVCT (In Vitro Contracture Test) e screening DNA	N/A (Test diagnostici)	Percorso diagnostico e protocolli di laboratorio	NA	2.1
Hopkins PM	2021	10.1111/anae.15317	Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists	Anaesthesia	Linee guida (Consensus)	Pazienti suscettibili o in crisi di HM	Protocolli di gestione della crisi (Dantrolene, filtri al carbone)	Linee guida precedenti (2011)	Diagnosi e gestione tempestiva della crisi acuta	Care post-crisi, counselling familiare e referto diagnostico	1.1, 2.2, 5.1, 5.3
Jones PM	2019	10.1007/s12630-018-1250-8	Association between known or strongly suspected malignant hyperthermia susceptibility and postoperative outcomes: an observational population-based study	Canadian Journal of Anesthesia	Studio di coorte di popolazione	957.876 adulti operati in Ontario (2.900 con sospetta MHS)	Esposizione a suscettibilità all'MH nota o fortemente sospetta	Pazienti non suscettibili all'MH	Esito composito a 30 giorni (morte, riammissione, complicazioni)	Ammissione in terapia intensiva, durata della degenza e visite in PS	2.2



First Author	Pu-blica-tion Year	DOI	Title	Journal/Book	Article type	Population	Interven-tion	Compari-son	Primary Outcome	Secondary Outcome	Statement
Kim TW	2011	10.1097/ALN.0b013e3181ee2cb7	Preparation of Modern Anesthesia Workstations for Malignant Hyperthermia-susceptible Patients	Anesthesiology	Review	Postazioni per anestesia moderne (Primus, Apollo, Fabius, KION)	Revisione della cinetica di washout e sostituzione componenti	Macchine di vecchia generazione	Inadeguatezza delle linee guida MHAUS per le postazioni moderne	Raccomandazioni specifiche per la preparazione di diversi modelli	2.2, 3.2
Klingler W	2009	10.1213/ANE.0b013e3181b5ae2d	Core Myopathies and Risk of Malignant Hyperthermia	Anesth. Analg	Review	Pazienti con miopatie "core" (CCD, MmD, Nema-line)	Analisi di caratteristiche cliniche e difetti genetici del calcio	Livelli di rischio MH tra i sottotipi di miopatia core	Categorizzazione delle miopatie core in base al rischio MH	Basi molecolari del metabolismo alterato del calcio cellulare	2.1
Köchling A	1998	10.1177/0310057X9802600317	Rhabdomyolysis following Severe Physical Exercise in a Patient with Predisposition to Malignant Hyperthermia	Anaesth. Intensive Care	Case Report	Maschio di 21 anni con colpo di calore da sforzo e rhabdmiolisi	Biopsia muscolare, IVCT (alotano, caffeina, ryanodina) e istologia	Risposta contratturale del paziente vs. muscolo normale	Diagnosi di predisposizione a MH dopo episodio di EHS	Conferma dell'utilità dell'IVCT per indagare ipermetabolismo da stress	2.1
Krivosic-Horber R	2004	10.1017/S0265021504227120	Malignant hyperthermia susceptibility revealed by increased serum creatine kinase concentrations during statin treatment	Eur. J. Anaesthesiol	Case Series / Lettera	Due pazienti maschi (44 e 49 anni)	Trattamento con statine e successiva esecuzione di IVCT	N/A (confronto con protocolli MHG)	Elevazione della CK da statine come segnale di miopatia MH subclinica	Caratteristica familiare della suscettibilità all'MH nei parenti	2.1
Larach MG	2010	10.1213/ANE.0b013e3181c6b9b2	Clinical Presentation, Treatment, and Complications of Malignant Hyperthermia in North America from 1987 to 2006	Anesth. Analg	Studio Retrospettivo (Analisi Registro)	Pazienti con reazioni avverse metaboliche/ muscolari (AMRA) (N: 286 episodi)	Anestetici volatili (isoflurano, sevoflurano, ecc.) e succinilcolina	N/A (Studio descrittivo)	Caratteristiche cliniche, trattamento e complicanze	NA	1.1
Larach MG	2008	10.1097/ALN.0b013e318167ae2	Cardiac Arrests and Deaths Associated with Malignant Hyperthermia in North America from 1987 to 2006	Anesthesiology	Analisi di registro (NAMHR)	291 eventi di IM riportati al NAMHR (1987–2006)	NA	NA	Arresti cardiaci e decessi associati a IM (8 arresti cardiaci, 2,7%; 4 decessi, 1,4%; età mediana 20 anni)	Fattori associati ad arresto cardiaco/decesso	1.1, 2.1
Larach MG	1994	10.1097/0000542-199404000-00008	A Clinical Grading Scale to Predict Malignant Hyperthermia Susceptibility	Anesthesiology	Studio di consenso (metodo Delphi) / sviluppo di scala clinica	11 esperti internazionali IM + casi clinici dal registro NAMHR (12 scenari valutati)	NA (sviluppo e applicazione della scala di grading)	NA	Sviluppo e validazione della MH Clinical Grading Scale (punteggio grezzo → MH rank, score ≥20 = IM probabile)	Concordanza tra esperti (ICC 0,83; IC95% 0,75–0,92)	1.1
Larach MG	2014	10.1213/ANE.0000000000000421	Malignant Hyperthermia Deaths Related to Inadequate Temperature Monitoring, 2007–2012	Anesth. Analg	Analisi Registro	Casi di HM Nord Americani (2007-2012) (N: 84 casi)	Monitoraggio della temperatura core	Monitoraggio cutaneo o nullo	Mortalità legata a monitoraggio inadeguato (rischio 13,8 volte superiore senza sonda core)	NA	1.1, 2.1

First Author	Pu-blica-tion Year	DOI	Title	Journal/ Book	Article type	Population	Interven-tion	Compari-son	Primary Outcome	Secondary Outcome	Statement
Larach MG	2019	10.1097/ALN.00000000000002490	Succinylcholine use and dantrolene availability for malignant hyperthermia treatment: Database analyses and systematic review	Lippincott Williams and Wilkins	Analisi di database e Revisione sistematica	Database MPOG (6,9 milioni di casi), NAMHR, Closed Claims	Valutazione dell'uso di succinilcolina e disponibilità di dantrolene	Linee guida MHAUS vs protocolli SAMBA	Frequenza d'uso di succinilcolina e casi di MH indotti dal solo farmaco	Relazione tra ritardo nel dantrolene e morbidità/ mortalità	4.1
Le-e-Chiong TL Jr	1995	PMID: 8789133	Disorders of temperature regulation.	Compr. Ther	Review	Soggetti con disturbi della termoregolazione (ipertermia/ ipotermia)	NA	NA	NA (revisione narrativa su fisiologia e disturbi della termoregolazione)	NA	1.3
Litman RS	2005	10.1001/jama.293.23.2918	Malignant hyperthermia: Update on susceptibility testing	JAMA	Review	Individui a rischio di suscettibilità all'ipertermia maligna	Aggiornamento sui test diagnostici (CHCT, analisi mutazionale)	Test standard (CHCT) vs. mappatura genetica	Revisione dei metodi diagnostici e del ruolo delle mutazioni RYR1	Segni clinici precoci e tardivi della crisi di MH	1.3
Litman RS	2008	10.1097/ALN.0b013e31818958e5	Postoperative Malignant Hyperthermia	Anesthesiology	Analisi di registro / studio osservazionale retrospettivo (NAMHR)	Casi possibili/ sospetti di IM dal North American MH Registry (N=528; 10 casi di IM postoperatoria confermati)	NA	NA	Caratteristiche cliniche e latenza dell'IM a esordio postoperatorio (latenza 0-40 min; nessun caso con ipertermia come segno d'esordio)	Frequenza dell'IM postoperatoria (10/528; 1,9%)	1.1
Litman RS	2018	10.1097/ALN.00000000000001877	Malignant Hyperthermia Susceptibility and Related Diseases	Anesthesiology	Review	Pazienti con mutazioni RYR1 e miopatie associate	Valutazione dello spettro clinico delle malattie correlate a RYR1	Fenotipo MHS classico vs. CCD, MmD e ipertermia da sforzo	Collegamento tra MHS e condizioni neuromuscolari correlate	Penetranza genetica ed espressione clinica variabile	2.1
Litman RS	2019	10.1213/ANE.00000000000004039	Consensus Statement of the Malignant Hyperthermia Association of the United States on Unresolved Clinical Questions Concerning the Management of Patients With Malignant Hyperthermia	Anesth. Analg	Consensus Statement	Pazienti a rischio MHS e clinici coinvolti nei test genetici	Linee guida basate sull'evidenza per il test genetico MHS	Segni clinici standard/ CHCT vs. risultati genetici molecolari	Consenso sul ruolo della genetica molecolare nella diagnosi MHS	Gestione di pazienti con varianti di incerto significato (VUS)	2.1, 2.3
Lucas DN	2021	10.1111/anae.15528	Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2021	Anaesthesia	Corrispondenza	Donne in travaglio con analgesia neurassiale	Monitoraggio standard vs monitoraggio ECG proposto	Valore dell'ECG continuo vs rischio di ritardi nell'analgesia/invasività	Applicabilità di raccomandazioni generiche in contesti ostetrici speciali	Impatto sui tassi di anestesia generale e sugli esiti neonatali	2.2
Martin TW	2014	10.1213/ANE.0000000000000232	How Will We Ever Know if Our Machine Is Adequately Flushed?	Anesth. Analg	Editoriale	N/A (postazioni moderne)	Analisi delle 4 alternative MHAUS (lavaggio, filtri, macchine dedicate, ventilatori ICU)	Lavaggio tradizionale (20 min) vs evidenze di Cottro et al.	Inadeguatezza dei metodi tradizionali per le macchine moderne	Importanza di ausili cognitivi (checklist) a bordo letto	2.2



First Author	Pu-blica-tion Year	DOI	Title	Journal/ Book	Article type	Population	Interven-tion	Compari-son	Primary Outcome	Secondary Outcome	Statement
McCarthy TV	1990	10.1038/343562a0	Localization of the malignant hyperthermia susceptibility locus to human chromosome 19q12-13.2	Nature	Ricerca Originale	Tre grandi famiglie irlandesi con MHS	Analisi di linkage genetico con marcatori DNA	Segregazione del fenotipo MHS rispetto ai marcatori del cromosoma 19	Mappatura del locus MHS sul cromosoma 19q12-13.2	Dimostrazione di omologia tra MH umana e suina	1.3
McGraw TT	1989	10.1007/BF03005381	Malignant hyperthermia and the clean machine	Canadian Journal of Anaesthesia	Ricerca Originale	10 macchine Ohmeda Modulus II	Lavaggio con O2 a 12 l/min per 15 min dopo priming con Alotano 5%	Raccomandazione ASA di lavaggio per 12 ore	Tempo per raggiungere concentrazione di anestetico non rilevabile (0 ppm)	Livelli di inquinamento ambientale nella sala operatoria	2.2
Miller DM	2018	10.1016/j.bja.2018.06.028	Genetic epidemiology of malignant hyperthermia in the UK	Br. J. Anaesth	Studio di Coorte (Epidemiologia Genetica)	Famiglie indipendenti testate presso l'Unità HM del Regno Unito (N: 795 famiglie (722 con DNA))	Screening varianti RYR1, CACNA1S, STAC3	Database ExAC (popolazione a basso rischio)	Prevalenza varianti: 76% delle famiglie ha mutazioni RYR1; identificazione di 25 nuove varianti patologiche	NA	1.3
Ibarra Moreno CA	2019	10.1097/ALN.00000000000002813	An assessment of penetrance and clinical expression of malignant hyperthermia in individuals carrying diagnostic ryanodine receptor 1 gene mutations	Anesthesiology	Studio Caso-Controllo (Multicentrico)	Probandi HM e parenti con mutazioni RYR1 esposti a trigger (N: 229 soggetti (da 125 pedigrees))	Esposizione ad anestetici trigger (gas volatili o succinilcolina)	Portatori di mutazione RYR1 senza HM (parenti)	Valutazione della penetranza delle mutazioni (40,6%) e fattori di rischio	NA	1.1, 1.2, 1.3
Mullins MF	2018	10.1016/j.jopan.2017.04.008	Malignant Hyperthermia: A Review	Journal of PeriAnesthesia Nursing	Review / Educazione continua	Personale infermieristico perioperatorio	Istruzione su identificazione e trattamento della MH	N/A	Fisiopatologia e gestione perioperatoria della crisi MH	Trigger farmacologici e ruolo del dantrolene	4.2
Neira VM	2019	10.1213/ANE.00000000000003441	Efficacy of Malignant Hyperthermia Association of the United States-Recommended Methods of Preparation for Malignant Hyperthermia-Susceptible Patients Using Dräger Zeus Anesthesia Workstations and Associated Costs	Anesth. Analg	Studio Sperimentale (in vitro)	3 macchine per anestesia Dräger Zeus	Confronto tra 3 metodi di lavaggio (flushing, cambio circuito, filtri a carbone)	Metodo 1 vs Metodo 2 vs Metodo 3 vs macchina dedicata	Tempo per raggiungere <5 ppm di anestetico; peak di rimbalzo	Analisi dei costi per caso (inclusa perdita tempo in SO)	3.3
Neville MFL	2025	10.1016/j.bja-ne.2025.844615	Evaluation of anesthesiology residents in the diagnosis and control of malignant hyperthermia: comparison of three scenarios of realistic simulation a cross-sectional controlled study	Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)	Studio Sperimentale (Simulazione)	30 specializzandi in anestesiologia	Uso di ausili cognitivi (poster o app mobile) durante crisi MH simulata	Gruppo di controllo (senza ausili cognitivi)	Punteggio nelle abilità tecniche per diagnosi e trattamento MH	Abilità non tecniche (comportamentali) e livelli di stress	4.1, 4.4
Nimmo AF	2019	10.1111/anae.14428	Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA)	Anaesthesia	Linee guida (Consensus)	Pazienti adulti e pediatrici in anestesia generale	Pratica sicura della TIVA (TCI, pEEG, set infusoriale)	Anestesia inalatoria	Sicurezza della TIVA e prevenzione della awareness accidentale	Formazione, monitoraggio pEEG, modelli PK	2.1, 2.3

First Author	Pu- blica- tion Year	DOI	Title	Journal/ Book	Article type	Population	Interven- tion	Compari- son	Primary Outcome	Secondary Outcome	Statement
Patil PM	2011	10.1016/j.ripleo.2011.04.034	Malignant hyperthermia in the oral and maxillo-facial surgery patient: an update	Oral Sur- gery, Oral Medicine, Oral Patho- logy, Oral Radiology, and Endo- dontology	Review clinica	Pazienti odontoiatrici e di chirurgia maxillo-fac- ciale	Protocolli di gestione MH in ambito ambulatoriale	N/A	Gestione della crisi acuta in studi odontoiatrici	Sicurezza dei farmaci e rico- noscimento dei segni clinici	4.2
Pollock N	2004	10.1177/0310057X0403200407	Safe Duration of Po- stoperative Monitoring for Malignant Hyper- thermia Susceptible Patients	Anaesth. Intensive Care	Studio Retro- spettivo e Prospettico	254 (retrosp.) + 68 (prosp.) pazienti MHS o correlati	Riduzione del tempo di mo- nitoraggio (1h PACU + 1,5h step-down)	Protocollo tradizionale di monitoraggio di 4-6 ore	Occorrenza di reazioni MH durante il periodo di monitoraggio ridotto	Rischio statisti- co di reazioni mancate (95% CI)	2.4
Quane KA	1993	10.1038/ng0993-51	Mutations in the ryanodine receptor gene in central core disease and malignant hyperthermia	Nat. Genet	Ricerca Originale	Membri di famiglie con CCD e MH	Sequenzia- mento cDNA di RYR1 e analisi SSCP	Pazienti CCD/ MH vs. con- trolli normali	Identificazio- ne di muta- zioni RYR1 (Arg163Cys, Ile403Met)	Correlazioni genotipo-fe- notipo ed evidenza di eterogeneità	2.1
Racca F	2013	PMID: 23419334	Recommendations for anesthesia and perioperative mana- gement of patients with neuromuscular disorders.	Minerva Anesthesiol	Review / Raccoman- dazioni	Pazienti con disordini neuromusco- lari (NMD)	Protocolli di gestione anestetica e perioperatoria	Pratiche anestetiche standard	Prevenzione di complica- zioni poten- zialmente letali (MH, rabdomiolisi)	Grado di forza delle raccomanda- zioni (metodo GRADE)	2.1
Riazi S	2014	10.1007/s12630-014-0227-5	Malignant hyperther- mia and the clinical significance of type-1 ryanodine receptor gene (RYR1) variants: proceedings of the 2013 MHAUS Scientific Conference	Canadian Journal of Anesthesia/ Journal canadien d'anesthésie	Report di Conferenza / Revisione	Esperti mon- diali in MH	Analisi clinica e genetica delle varianti RYR1	N/A	Nuove intu- izioni sulla fisiopatologia delle malattie legate a RYR1	Relazione tra MH e condizio- ni "da sveglia" (ER, EHI)	4.1
Riazi S	2018	10.1007/s12630-018-1108-0	Updated guide for the management of mali- gnant hyperthermia	Canadian Journal of Anesthesia	CPD Mo- dule / Linee guida	Pazienti suscettibili o in crisi di HM	Protocolli aggiornati per la gestione della crisi di HM	Linee guida precedenti	Diagnosi e trattamento della crisi acuta	Durata sicura del monitorag- gio postope- ratorio	1.1, 2.2, 5.1
Riazi S	2018	10.1097/ALN.0000000000001878	Malignant Hyperther- mia in the Post-Ge- nomics Era: New Perspectives on an Old Concept	Lippincott Williams and Wilkins	Revisione narrativa (special article)	Pazienti suscettibili a IM	NA	NA	NA (sintesi narrativa su diagnosi e genetica dell'IM nell'e- ra post-geno- mica)	NA	1.3
Robinson RL	2003	10.1038/sj.ejhg.5200964	Recent advances in the diagnosis of malignant hyperthermia suscep- tibility: How confident can we be of genetic testing?	European Journal of Human Genetics	Studio Re- trospektivo (Prevalen- za e con- cordanza)	Individui euro- pei MH-su- scettibili (IVCT positivi) e famiglie (N: >500 individui (196 famiglie con mutazioni))	Screening genetico (15 mutazioni RYR1) e test IVCT	Fenotipo IVCT vs Genotipo RYR1	Prevalenza mutazioni e frequenza di discordanza genotipo/ fenotipo	NA	1.1, 1.2, 1.3



First Author	Pu-blica-tion Year	DOI	Title	Journal/ Book	Article type	Population	Interven-tion	Compara-son	Primary Outcome	Secondary Outcome	Statement
Rosen-berg H	2002	10.1097/00000542-200201000-00036	Testing for Malignant Hyperthermia	Anesthesio-logy	Review	Pazienti sospetti MHS o familiari di probandi	Valutazione dei test di contrattura in vitro (IVCT, CHCT) e test genetici	Protocolli nordameri-cani (CHCT) vs. europei (IVCT)	Validazione e sensibilità dei test di con-trattura per la diagnosi	Variabilità inter-centro e limiti dello screening genetico	1.3
Rosen-berg H	2007	10.1186/17750-1172-2-21	Malignant hyperthermia	Orphanet J Rare Dis	Review	Individui suscettibili all'ipertermia maligna (MHS)	Riconosci-mento e gestione della crisi di HM	Anestesia standard senza agenti scatenanti	Sicurezza e gestione clinica della HM	Test genetici (RYR1), epide-miologia e basi genetiche	1.1, 5.1
Rosero EB	2009	10.1097/ALN.0b013e318190bb08	Trends and Outcomes of Malignant Hyperthermia in the United States, 2000 to 2005	Anesthesio-logy	Studio osserva-zionale su database ammini-strativo (Na-tionwide Inpatient Sample)	Dimissioni ospedaliere USA con dia-gnosi di IM, 2000-2005	NA	NA	Incidenza IM (da 10,2 a 13,3 per milione di dimissioni; p=0,001) e mortalità intraospeda-liera (~11,7%)	Predittori di mortalità intra-ospedaliere	1.1, 2.1
Ruffert H	2021	10.1016/j.bja.2020.09.029	Consensus guidelines on perioperative management of malignant hyperthermia suspected or susceptible patients	Br J Anaesth	Linee Guida	Pazienti sospetti o suscettibili all'ipertermia maligna	Protocolli sistematici di gestione perioperatoria	Pratica standard vs. raccoman-dazioni di consenso	Linee guida per l'aneste-sia sicura e la prevenzione delle crisi	Valutazione della qualità delle evidenze (GRADE)	1.1, 2.1, 2.2, 2.4, 4.1, 4.3, 5.1
Rüffert H	2026	10.1016/j.bja.2025.11.006	European Malignant Hyperthermia Group 2025 guidelines for the investigation of malignant hyperthermia susceptibility	Br. J. Anaesth	Linee guida cliniche	Pazienti sospetti MHS o con varianti RYR1	Revisione dei protocolli diagnostici EMHG	Linee guida EMHG del 2015	Aggiorna-mento criteri di diagnosi e classificazione genetica	Nuova definizione di consenso per "evento clinico di MH"	1.1, 1.3, 4.1
Ryan JF	1997	10.1016/S0952-8180(96)00207-3	Sudden unexplained death in a patient with a family history of malignant hyperthermia	J. Clin. Anesth	Case Report	Maschio di 23 anni con forte storia familia-re di MH	Revisione dei reperti post-mortem (rigidità, iperkaliemia)	Diagnosi differenziale tra colpo di calore e MH "sveglia"	Segnalazione di morte improvvisa durante esercizio fisico moderato	MH come ragionevole eziologia per decessi da sforzo in sog-getti a rischio	2.1
Sambuughin N	2005	10.1097/00000542-200503000-00007	Screening of the Entire Ryanodine Receptor Type 1 Coding Region for Sequence Variants Associated with Malignant Hyperthermia Susceptibility in the North American Population	Anesthesio-logy	Ricerca Originale	30 pazienti MH e individui suscettibili nordameri-cani	Screening genetico dell'intera regione codificante di RYR1	Correlazione tra genotipo e fenotipo (CHCT)	Identifica-zione di varianti RYR1 associate alla suscettibilità MH	Sviluppo di procedure di screening efficienti ed economiche	1.3
Schönell LH	2003	10.1177/0310057X0303100112	Preparing a New Generation Anaesthetic Machine for Patients Susceptible to Malignant Hyperthermia	Anaesth. Intensive Care	Studio Sperimen-tale	5 postazioni Datex-Ohmeda AS/3	Lavaggio con O2 a 10 l/min di macchina e circuito (con/senza nuovi mantici)	Lavaggio solo macchina vs macchina + circuito; effet-to del riposo notturno	Tempo per raggiungere 1 ppm di isoflurane all'uscita dei gas freschi	Raccoman-dazioni per la pulizia dei si-stemi a circuito chiuso	2.2
Sewry CA	2002	10.1016/S0960-8966(02)00135-9	The spectrum of pathology in central core disease	Neuro-muscular Disorders	Ricerca Originale	3 famiglie con CCD a esordio congenito e mutazioni RYR1	Analisi istologica, istochimica e immuno-citochimica (desmina)	Caratteristi-che biotipiche tra diversi gruppi di età e famiglie	Caratterizza-zione dell'am-pio spettro patologico nella CCD definita mole-colarmente	Utilità dell'immunoisto-chimica per identificare i "core" atipici	2.1

First Author	Pu-blica-tion Year	DOI	Title	Journal/ Book	Article type	Population	Interven-tion	Compara-son	Primary Outcome	Secondary Outcome	Statement
Stamm DS	2008	10.1002/ajmg.a.32370	Native American myopathy: Congenital myopathy with cleft palate, skeletal anomalies, and susceptibility to malignant hyperthermia	Am. J. Med. Genet. A	Clinical Report	14 individui di etnia Lumbee con miopatia nativa americana (NAM)	Caratterizzazione clinica, storia naturale e analisi del gene RYR1	Analisi dei pedigree (eredità autosomica recessiva)	Complessità fenotipica e storia naturale della NAM	Tasso di mortalità e prevalenza nella popolazione Lumbee	2.1
Thoben C	2019	10.1097/EJA.0000000000001086	Preparation of anaesthesia workstation for trigger-free anaesthesia: An observational laboratory study	Eur. J. Anaesthesiol	Studio di Laboratorio	Macchina Dräger Primus	Inserimento di filtri a carboni attivi (ACF) durante ventilazione a basso flusso	Contaminazione da sevoflurano vs desflurano; presenza vs assenza di ACF	Concentrazione assoluta di anestetici residui su 24 ore (<5 ppm)	Effetto rimbalzo dopo 24h e test funzionale dei filtri	2.2, 2.4
Tobin JR	2001	10.1001/jama.286.2.168	Malignant Hyperthermia and Apparent Heat Stroke	JAMA	Research Letter / Case Report	Maschio di 12 anni con storia di MH e sua famiglia	Analisi del DNA (RYR1) ed esame post-mortem	Reperti del caso vs. cause comuni di morte improvvisa adolescenziale	Segnalazione di morte iperpiressica da stress (non anestetica)	Ipotesi che alcuni colpi di calore fatali siano in realtà crisi di MH	2.1
Vladutiu GD	2011	10.1016/j.ymgme.2011.07.001	Genetic risk for malignant hyperthermia in non-anaesthesia-induced myopathies	Mol. Genet. Metab	Ricerca Originale	885 soggetti (miopatia da statine, controlli, miopatie ignote)	Screening genetico per 105 mutazioni in 26 geni (incluso RYR1)	Controlli tolleranti alle statine	Presenza di mutazioni RYR1 in pazienti con miopatie non indotte da anestesia	Caratterizzazione clinica dei sintomi associati ai diversi genotipi	2.1
Wappler F	2001	10.1097/00000542-200101000-00019	Evidence for Susceptibility to Malignant Hyperthermia in Patients with Exercise-induced Rhabdomyolysis	Anesthesiology	Studio Osservazionale	12 pazienti con rhabdomiolisi indotta da esercizio (ER)	Esecuzione di IVCT, test alla ryanodina e screening genetico	Pazienti con MH indotta da anestesia e controlli sani	Identificazione di suscettibilità all'MH nell'83% dei pazienti con ER	Rilevazione di mutazioni nel gene RYR1 in 3 pazienti con ER	2.1
Wappler F	2010	10.1097/ACO.0b013e3383337fe0	Anesthesia for patients with a history of malignant hyperthermia	Current Opinion in Anaesthesiology	Review clinica	Pazienti con anamnesi positiva per MH	Strategie per una gestione anestesiológica sicura	Workstation moderne vs macchine vecchie	Protocolli di anestesia sicura per pazienti MHS	Associazione MH con altri disordini muscolari	4.4
Zhang Y	1993	10.1038/ng0993-46	A mutation in the human ryanodine receptor gene associated with central core disease	Nat. Genet	Ricerca Originale	Una grande famiglia canadese con CCD e MH	Sequenziamento cDNA di RYR1 e analisi di restrizione (Hgal)	Membri affetti vs. non affetti e controlli	Identificazione della mutazione Arg2434His e linkage con CCD	Dimostrazione che mutazioni RYR1 causano fenotipi diversi (CCD/MH)	2.1
Zvaritch E	2019	10.1007/s12630-019-01320-z	Fatal awake malignant hyperthermia episodes in a family with malignant hyperthermia susceptibility: a case series	Canadian Journal of Anesthesia	Case Series	Due giovani atleti (28 e 16 anni) della stessa famiglia	Sforzo fisico e malattia febbrile (trigger da stress)	Episodi di MH legati all'anestesia nella stessa famiglia	Episodi fatali "da svegli" clinicamente identici all'MH anestetica	Identificazione della nuova variante patologica RYR1 (p.Gly159Arg)	2.1
Sbaraglia F	2020		Prevenzione, Gestione e Trattamento dell'Ipertermia Maligna	SIAARTI	Documento di Consenso Societario	Pazienti adulti e pediatrici in anestesia generale	Raccomandazioni su prevenzione, gestione e trattamento IM	Nessun confronto	Standard assistenziali per la gestione della crisi	Raffreddamento, iperventilazione, passaggio a TIVA	4.3



First Author	Pu-blica-tion Year	DOI	Title	Journal/Book	Article type	Population	Interven-tion	Compari-son	Primary Outcome	Secondary Outcome	Statement
Brandom BW	2009	10.1097/ACO.0b013e-328332a45b	Ambulatory surgery and malignant hyperthermia	Curr Opin Anaesthesiol 22(6):744-747	Revisione Narrativa	Soggetti MHS in chirurgia ambulatoriale; North American MH Registry	Rassegna su epidemiologia, decessi, bonifica workstation, test genetici	Nessun confronto	Idoneità alla chirurgia ambulatoriale nei soggetti MHS	Carbone attivo per la bonifica; test genetico su sangue	2.4
Ng Kwet Shing RH	2024	10.1097/EJA.0000000000001966	The novel rapid formulation of intravenous dantrolene (NPJ5008) versus standard dantrolene (Dantrium)	Eur J Anaesthesiol 41(5):381-390	Studio di Fase 1 (crossover randomizzato + braccio singolo)	Volontari sani	Dantrolene ev, nuova formulazione rapida (NPJ5008)	Dantrolene standard (Dantrium)	Bioequivalenza: AUC0-last 90,24% e AUC0-inf 90,44% (IC90% 80-125%)	Sicurezza sovrapponibile; preparazione più rapida del 26-69%	4.1
Glahn KPE	2020	10.1016/j.bja.2020.04.089	Availability of dantrolene for the management of malignant hyperthermia crises: EMHG guidelines	Br J Anaesth 125(2):133-140	Linee Guida / Consenso Delphi	25 membri EMHG; strutture con alogenati o succinilcolina	Delphi modificata su dose, disponibilità e scorte di dantrolene	Pratiche di stoccaggio in assenza di linee guida specifiche	Raccomandazioni su disponibilità immediata e dose adeguata	Dose su peso reale; 36 flaconi subito, altri 24 entro 1 ora	4.1
Migita T	2012	10.1007/s00540-012-1347-0	Calcium channel blockers are inadequate for malignant hyperthermia crisis	J Anesth 26(4):579-584	Studio Sperimentale su Muscolo Umano	Biopsie di muscolo scheletrico, gruppi per test di rilascio di Ca2+	Nifedipina su miotubi differenziati, con e senza dantrolene	Rilascio di Ca2+ accelerato vs non accelerato	Variazione del Ca2+ intracellulare dopo nifedipina	Aumento del Ca2+ poco attenuato dal dantrolene	4.2
van den Bersselaar LR	2021	10.1213/XAA.0000000000001546	Malignant Hyperthermia During Cardiac Surgery Successfully Treated by Deep Hypothermia Using Cardiopulmonary Bypass	A A Pract 15(11):e01546	Case Report	Uomo di 58 anni, dissezione aortica tipo A, cardiocirurgia	Ipotermia profonda mediante bypass cardiopolmonare	Nessun confronto; dantrolene disponibile solo a crisi risolta	Risoluzione dell'ipermetabolismo e recupero completo	CPB se dantrolene non disponibile o insufficiente	4.4
Gubenšek J	2009	10.1111/j.1744-9987.2009.00729.x	Regional Citrate Anticoagulation for Intermittent Predilution Online Hemofiltration	Ther Apher Dial 13(4):306-309	Studio Osservazionale Retrospettivo	41 pazienti ICU con IRA e alto rischio emorragico	Anticoagulazione regionale con citrato 4% in emofiltrazione online	Nessun confronto diretto	Nessun circuito coagulato; seduta 4h50min, infusato 77 L	Ca ionizzato da 1,01 a 1,13 mmol/L; 2 alcalosi metaboliche	4.4
Sheng C	2021	10.1053/j.jvca.2020.10.055	The Use of Continuous Blood Purification for the Treatment of Malignant Hyperthermia in an Infant	J Cardiothorac Vasc Anesth 35(11):3307-3310	Case Report	Lattante di 2 mesi, crisi di IM dopo sevoflurano	Purificazione continua del sangue e ventilazione meccanica	Nessun confronto; dantrolene non disponibile	Recupero completo senza complicanze	CBP come alternativa, da confermare in studi multicentrici	4.4
Fernandes CR	2013	10.1016/S0034-7094(13)70234-4	Fatal Recrudescence of Malignant Hyperthermia in an Infant with Moebius Syndrome	Rev Bras Anesthesiol 63(3):296-300	Case Report	Lattante di 7 mesi, 6,5 kg, sindrome di Moebius	Dantrolene per 24 h dopo crisi da sevoflurano e succinilcolina	Nessun confronto	Recrudescenza a 10 h dalla sospensione, esito fatale	Recrudescenza fino al 20%; terapia da mantenere 48 h	5.1
Riazi S	2014	10.1007/s12630-014-0233-7	From the Journal archives: Hereditary aspects of malignant hyperthermia	Can J Anesth 61(12):1122-1125	Commento su Articolo d Archivio	Rilettura di Britt 1969 (Can Anaesth Soc J), 115 casi di IM	Analisi del pattern di ereditarietà dell'IM	Nessun confronto	Trasmissione autosomica dominante	Limiti metodologici nello studio dell'ereditarietà	5.3

ALLEGATO 4 – ESITI PRIORITIZZAZIONE MACRO-AREE TEMATICHE

Vota i vari item proposti assegnando AD OGNI ITEM un valore da 9 (priorità massima) a 1 (poco importante).

La priorità è riferita alla trattazione del tema all'interno delle Linee guida.

Rispon- dente	1) Diagnosi	2) Preven- zione	4) Percorso trigger free in pazienti a rischio	5) Tratta- mento	6) Gestione post-opera- toria	7) Dimis- sioni	7) Forma- zione	Inserisci altre tematiche o focus che ritieni debbano es- sere trattate nel documento
#1	9	9	9	9	8	8	7	
#2	9	9	9	9	8	8	8	
#3	9	8	8	9	7	6	9	Valutazione scorte medicinale e stoccaggio
#4	9	9	7	9	8	7	6	
#5	7	7	7	8	7	5	7	Chirurgia pediatrica, cardiocirurgia, setting di Day Surgery/ambulatoriale Filtri al carbonio per ventilatori Testate di scorta per ventilatori
#6	9	9	9	9	9	9	9	Gestione in reparti internistici e psichiatrici di pazienti con sindromi extrapiramidali a rischio intrinseco di ipertermia maligna da sospensione di dopaminomimetici o da uso inappro- priato di neurolettici
#7	9	8	9	8	7	7	9	
#8	9	9	9	9	8	8	7	
#9	9	9	9	9	8	8	7	
#10	9	9	9	9	8	8	7	
#11	9	9	9	9	8	8	7	
#12	9	9	9	9	8	8	7	
#13	9	9	9	9	8	8	7	
#14	9	9	9	9	8	8	7	
#15	9	9	9	9	8	8	7	
Minimo	7	7	7	8	7	5	6	
Quartile 1	9	9	9	9	8	7,5	7	
Mediana	9	9	9	9	8	8	7	
Quartile 3	9	9	9	9	8	8	7	
Massimo	9	9	9	9	8	8	7	
Andamento del consenso nel range	100% (7-9)	100% (7-9)	100% (7-9)	100% (7-9)	100% (7-9)	86,67% (7-9)	93,33% (7-9)	



ALLEGATO 5 – VOTAZIONE RACCOMANDAZIONI E RAZIONALI

MACROAREA TEMATICA 1 – Diagnosi				
Rispondente	"1.1 La diagnosi clinica di una crisi di ipertermia maligna (IM) in un paziente con una anamnesi familiare e personale negativa è solo presuntiva. Si basa sull'esposizione ai farmaci trigger e sulla presenza di una o più manifestazioni cliniche tipiche (segni di ipermetabolismo, rigidità muscolare, febbre, rabdomiolisi). La risoluzione della sintomatologia dopo utilizzo di dantrolene può essere considerata un elemento diagnostico aggiuntivo."	"1.2 Tutti i pazienti che sviluppano una o più manifestazioni cliniche tipiche dell'IM dopo esposizione ai farmaci trigger devono essere considerati potenzialmente affetti da una crisi di IM."	"1.3 La diagnosi di crisi di IM può essere confermata attraverso l'identificazione della variante genetica conosciuta come patogenetica e/o il test di contrattura in vitro."	Commento libero – Macroarea 1
#1	9	9	9	
#2	9	9	9	
#3	9	9	9	
#4	9	9	7	
#5	7	5	7	
#6	9	9	9	
#7	7	7	non sono esperta di questo	
#8	5	9	3	La negatività al test genetico non esclude IM legata ad esempio a sinucleinopatia
#9	9	9	9	
#10	7	9	7	
#11	9	9	9	
#12	9	7	9	
#13	7	7	7	
#14	5	9	3	La negatività al test genetico non esclude IM legata ad esempio a sinucleinopatia
#15	9	9	9	
Minimo	5	5	3	
Quartile 1	7	8	7	
Mediana	9	9	9	
Quartile 3	9	9	9	
Massimo	9	9	9	
Andamento del consenso nel range interquartile (7-9)	86,67%	93,33%	85,71%	

MACROAREA TEMATICA 2 – Prevenzione						
Rispondente	"2.1 Durante la valutazione pre-operatoria deve essere effettuata una attenta valutazione clinico-anamnestica per individuare i pazienti a rischio di IM."	"2.2 I pazienti con sospetta o accertata suscettibilità all'IM devono ricevere un'anestesia "trigger free", cioè priva di anestetici alogenati e di succinilcolina, e deve essere utilizzata una "workstation" di anestesia adeguatamente preparata."	"2.3 Non è necessario attendere la conferma di suscettibilità all'IM — tramite identificazione della variante genetica patogenetica o test di contrattura in vitro — prima di sottoporre il paziente a narcosi. È tuttavia indispensabile che il paziente sia sottoposto ad anestesia 'trigger free', utilizzando una 'workstation' di anestesia adeguatamente preparata."	"2.4 Non è necessario utilizzare ulteriori monitoraggi rispetto a quelli previsti per una narcosi in un paziente non a rischio di IM, a condizione che venga effettuata un'anestesia 'trigger free' "	"2.5 Nel paziente a rischio di IM sottoposto a chirurgia ambulatoriale in regime di 'day surgery', si possono utilizzare gli stessi criteri di dimissione previsti per la popolazione generale, purché venga effettuata un'anestesia 'trigger free' e non si sia evidenziato, nell'intra- e postoperatorio, alcun segno sospetto di IM."	Commento libero – Macroarea 2
#1	7	9	7	7	7	
#2	9	9	9	7	9	
#3	9	9	9	7	7	
#4	9	9	9	9	9	
#5	9	7	5	7	7	
#6	9	9	9	7	9	
#7	9	7	7	7	7	
#8	9	9	7	7	7	
#9	9	9	9	9	9	
#10	9	9	7	5	7	
#11	9	9	9	9	9	
#12	9	9	9	7	7	
#13	7	9	7	7	7	
#14	9	9	7	7	7	
#15	9	9	9	9	9	
Minimo	7	7	5	5	7	
Quartile 1	9	9	7	7	7	
Mediana	9	9	9	7	7	
Quartile 3	9	9	9	8	9	
Massimo	9	9	9	9	9	
Andamento del consenso nel range interquartile (7-9)	100,00%	100,00%	93,33%	93,33%	100,00%	



MACROAREA TEMATICA 3 – Percorso trigger free in pazienti a rischio				
Rispondente	"3.1 È appropriato che i percorsi 'trigger-free' prevedano come requisiti minimi di sicurezza, la procedura di wash-out del ventilatore, l'astensione dall'uso di vapori alogenati e succinilcolina; ed il monitoraggio perioperatorio in un ambiente protetto dalle contaminazioni esterne."	3.2 È appropriato che i percorsi 'trigger-free' prevedano come requisiti minimi di sicurezza, la procedura di wash-out del ventilatore, l'astensione dall'uso di vapori alogenati e succinilcolina; ed il monitoraggio perioperatorio in un ambiente protetto dalle contaminazioni esterne	"3.3 L'utilizzo dei filtri a carbone nei circuiti ventilatori è da considerarsi come una strategia complementare e non alternativa al percorso trigger-free. "	Commento libero – Macroarea 3
#1	9	9	9	
#2	9	9	9	
#3	9	9	9	
#4	9	9	7	
#5	9	7	7	
#6	9	9	9	
#7	9	9	7	
#8	9	9	Non è competenza del neurologo	
#9	9	9	9	
#10	9	9	7	
#11	9	9	9	
#12	9	9	7	
#13	9	9	7	
#14	9	9	Non è competenza del neurologo	
#15	9	9	9	
Minimo	9	7	7	
Quartile 1	9	9	7	
Mediana	9	9	9	
Quartile 3	9	9	9	
Massimo	9	9	9	
Andamento del consenso nel range interquartile (7-9)	100,00%	100,00%	100,00%	

MACROAREA TEMATICA 4 – Trattamento					
Rispondente	"4.1 Il trattamento tempestivo, comprendente la somministrazione precoce di dantrolene, riduce la mortalità e le complicanze sistemiche associate alla crisi di ipertermia maligna"	"4.2 Devono essere disponibili trattamenti sintomatici da attuarsi in base al monitoraggio continuo del paziente"	"4.3 Il trattamento deve essere avviato immediatamente al primo sospetto clinico di crisi di IM, poiché ogni 10 minuti di ritardo nella somministrazione del dantrolene aumenta significativamente il rischio di complicanze gravi, con l'obiettivo di ridurre la mortalità al di sotto del 10%"	"4.4 È appropriato considerare l'impiego di tecniche di supporto avanzato, quali l'ossigenazione extracorporea a membrana veno-arteriosa (VA-ECMO), il bypass cardiopolmonare (CPB) e le tecniche di purificazione continua del sangue, laddove logisticamente e strutturalmente disponibile, esclusivamente come rescue therapy in presenza di instabilità emodinamica grave o ipertermia estrema refrattarie al trattamento standard"	Commento libero – Macroarea 4
#1	9	7	9	5	VA-ECMO e CPB non sono presenti in tutte le realtà ospedaliere italiane. Per tale motivo, tale affermazione risulta troppo "forte". Inserirei il termine "ove possibile".
#2	9	9	9	9	
#3	9	9	9	7	
#4	9	9	9	7	
#5	5	9	7	7	
#6	9	9	9	9	
#7	9	9	9	9	
#8	5	7	9	7	
#9	9	9	9	9	
#10	7	7	9	9	
#11	9	9	9	7	
#12	9	9	9	7	
#13	7	7	7	7	
#14	5	7	9	7	
#15	9	9	9	9	
Minimo	5	7	7	5	
Quartile 1	7	7	9	7	
Mediana	9	9	9	7	
Quartile 3	9	9	9	9	
Massimo	9	9	9	9	
Andamento del consenso nel range interquartile (7-9)	80,00%	100,00%	100,00%	93,33%	



MACROAREA TEMATICA 5 – Gestione post-operatoria e dimissioni				
Rispondente	"5.1 È appropriato che i pazienti che abbiano manifestato un episodio di ipertermia maligna, sia in forma conclamata che attenuata o sospetta, siano sottoposti a un monitoraggio continuo in un ambiente ad alta intensità di cure per un periodo non inferiore alle 72 ore."	"5.2 È appropriato che i pazienti con suscettibilità nota che non abbiano presentato complicanze durante una gestione anestesiológica trigger-free siano sottoposti a monitoraggio post-operatorio in recovery-room secondo i criteri clinici standard adottati per la popolazione generale, senza che tale condizione precluda l'accesso a procedure in regime ambulatoriale o di Day Surgery."	"5.3 È appropriato che la comunicazione della condizione di suscettibilità avvenga mediante il rilascio di un'informativa scritta formale al paziente o al caregiver prima della dimissione, concepita specificamente per garantire la tempestività e corretta trasmissione delle informazioni critiche al Medico di Medicina Generale e ai medici specialisti nelle successive fasi di cura. Tale modalità documentale è finalizzata ad assicurare una gestione perioperatoria sicura in ogni futuro contesto assistenziale, fungendo da presidio indispensabile per la prevenzione del rischio clinico correlato alla patologia."	Commento libero – Macroarea 5
#1	9	5	9	5.2 RR: pur considerando improbabile un evento di IM indotta da basse concentrazioni di alogenato esalato da altri pazienti, inserirei la possibilità di un ambiente protetto o distante (in caso di bolla) da pazienti sottoposti ad AG
#2	9	7	9	
#3	7	7	9	
#4	7	9	9	
#5	9	9	9	
#6	9	7	9	
#7	9	9	9	
#8	7	7	9	
#9	9	9	9	
#10	9	9	9	
#11	9	9	9	
#12	9	7	9	
#13	7	7	9	
#14	7	7	9	
#15	9	9	9	
Minimo	7	5	9	
Quartile 1	7	7	9	
Mediana	9	7	9	
Quartile 3	9	9	9	
Massimo	9	9	9	
Andamento del consenso nel range interquartile (7-9)	100,00%	93,33%	100,00%	

ALLEGATO 6 – ESITI CONSULTAZIONE PUBBLICA

			"1.1 La diagnosi clinica di una crisi di ipertermia maligna (IM) in un paziente con una anamnesi familiare e personale negativa è solo presuntiva[...]"	"2.1 Durante la valutazione pre-operatoria deve essere effettuata una attenta valutazione clinico-anamnestica per individuare i pazienti a rischio di IM."	"2.2 I pazienti con sospetta o accertata suscettibilità all'IM devono ricevere un'anestesia "trigger free", cioè priva di anestetici alogenati e di succinilcolina, e deve essere utilizzata una "workstation" di anestesia adeguatamente preparata."	"2.3 Non è necessario attendere la conferma di suscettibilità all'IM — tramite identificazione della variante genetica patogenetica o test di contrattura in vitro — prima di sottoporre il paziente a narcosi. È tuttavia indispensabile che il paziente sia sottoposto ad anestesia 'trigger free', utilizzando una 'workstation' di anestesia adeguatamente preparata."	2.4 Non è necessario utilizzare ulteriori monitoraggi rispetto a quelli previsti per una narcosi in un paziente non a rischio di IM, a condizione che venga effettuata un'anestesia 'trigger free'	"Commenti
Nome	Cognome	Associazione						
Luciano	Clarizia	FNOPI	4	5	5	5	1	2.4 Anche se viene effettuata un'anestesia trigger-free, il paziente a rischio di ipertermia maligna deve essere sottoposto a monitoraggio adeguato e continuo, con particolare attenzione ai parametri che possono evidenziare precocemente alterazioni compatibili con IM, soprattutto capnografia/EtCO ₂ , temperatura corporea, frequenza cardiaca e segni di ipermetabolismo.
Dario	Galante	SIAATIP	5	5	5	5	5	
Pablo	Ingelmo	SARNePI	5	3	5	5	5	
Carmelo	Minardi	SARNePI	4	4	5	5	4	
Valentina	Vanzi	FNOPI	5	5	4	5	5	
Andrea	Wolfer	SARNePI	5	5	5	5	2	2.4 In un paziente non a rischio di IM e con monitoraggi standard non credo vada effettuata una anestesia sempre trigger free
			Minimo	4	3	4	5	1
			Quartile 1	4,25	4,25	5	5	2,5
			Mediana	5	5	5	5	4,5
			Quartile 3	5	5	5	5	5
			Massimo	5	5	5	5	5
			Andamento del consenso nel range interquartile (4-5)	100% IQR 4-5	100% IQR 4-5	100% IQR 4-5	100% IQR 4-5	66,66% (IQR 4-5)



			2.5 Nel paziente a rischio di IM sottoposto a chirurgia ambulatoriale in regime di 'day surgery', si possono utilizzare gli stessi criteri di dimissione previsti per la popolazione generale, purché venga effettuata un'anestesia 'trigger free' e non si sia evidenziato, nell'intra- e postoperatorio, alcun segno sospetto di IM.	3.1 È necessario definire protocolli assistenziali dedicati e percorsi intra-ospedalieri 'trigger-free' per la presa in carico dei pazienti con suscettibilità nota o sospetta, al fine di garantire la sicurezza clinica e l'appropriatezza delle cure	3.2 È appropriato che i percorsi 'trigger-free' prevedano come requisiti minimi di sicurezza, la procedura di wash-out del ventilatore, l'astensione dall'uso di vapori alogenati e succinilcolina; ed il monitoraggio perioperatorio in un ambiente protetto dalle contaminazioni esterne.	3.3 L'utilizzo dei filtri a carbone nei circuiti ventilatori è da considerarsi come una strategia complementare e non alternativa al percorso trigger-free.	4.1 Il trattamento tempestivo, comprendente la somministrazione precoce di dantrolene, riduce la mortalità e le complicanze sistemiche associate alla crisi di ipertermia maligna	4.2 Devono essere disponibili trattamenti sintomatici da attuarsi in base al monitoraggio continuo del paziente
Nome	Cognome	Associazione						
Luciano	Clarizia	FNOPI	5	5	5	5	5	5
Dario	Galante	SIAATIP	5	5	5	5	5	5
Pablo	Ingelmo	SARNePI	5	5	5	4	5	5
Carmelo	Minardi	SARNePI	5	5	5	4	5	4
Valentina	Vanzi	FNOPI	5	5	5	4	5	5
Andrea	Wolfler	SARNePI	4	5	5	5	5	5
	Minimo		4	5	5	4	5	4
	Quartile 1		5	5	5	4	5	5
	Mediana		5	5	5	4,5	5	5
	Quartile 3		5	5	5	5	5	5
	Massimo		5	5	5	5	5	5
	Andamento del consenso nel range interquartile (4-5)		100% IQR 4-5	100% IQR 4-5	100% IQR 4-5	100% IQR 4-5	100% IQR 4-5	100% IQR 4-5

			4.3 Il trattamento deve essere avviato immediatamente al primo sospetto clinico di crisi di IM, poiché ogni 10 minuti di ritardo nella somministrazione del dantrolene aumenta significativamente il rischio di complicanze gravi, con l'obiettivo di ridurre la mortalità al di sotto del 10%	4.4 È appropriato considerare l'impiego di tecniche di supporto avanzato, quali l'ossigenazione extracorporea a membrana veno-arteriosa (VA-ECMO), il bypass cardiopolmonare (CPB) e le tecniche di purificazione continua del sangue, laddove logisticamente e strutturalmente disponibili, esclusivamente come rescue therapy in presenza di instabilità emodinamica grave o ipertermia estrema refrattarie al trattamento standard.	5.1 È appropriato che i pazienti che abbiano manifestato un episodio di ipertermia maligna, sia in forma conclamata che attenuata o sospetta, siano sottoposti a un monitoraggio continuo in un ambiente ad alta intensità di cure per un periodo non inferiore alle 24-72 ore.	5.2 È appropriato che i pazienti con suscettibilità nota che non abbiano presentato complicanze durante una gestione anestesiologica trigger-free siano sottoposti a monitoraggio post-operatorio in recovery-room secondo i criteri clinici standard adottati per la popolazione generale, prevedendo, ove possibile, la collocazione in un ambiente protetto, senza che tale condizione precluda l'accesso a procedure in regime ambulatoriale o di Day Surgery.	5.3 È appropriato che la comunicazione della condizione di suscettibilità avvenga mediante il rilascio di un'informativa scritta formale al paziente o al caregiver prima della dimissione, concepita specificamente per garantire la tempestiva e corretta trasmissione delle informazioni critiche al Medico di Medicina Generale e ai medici specialisti nelle successive fasi di cura. Tale modalità documentale è finalizzata ad assicurare una gestione perioperatoria sicura in ogni futuro contesto assistenziale, fungendo da presidio indispensabile per la prevenzione del rischio clinico correlato alla patologia.
Nome	Cognome	Associazione					
Luciano	Clarizia	FNOPI	4	4	4	5	5
Dario	Galante	SIAATIP	5	5	5	5	5
Pablo	Ingelmo	SARNEPI	5	3	4	4	5
Carmelo	Minardi	SARNePI	4	4	4	5	5
Valentina	Vanzi	FNOPI	5	4	4	4	5
Andrea	Wolfler	SARNePI	5	5	5	5	5
	Minimo		4	3	4	4	5
	Quartile 1		4,25	4	4	4,25	5
	Mediana		5	4	4	5	5
	Quartile 3		5	4,75	4,75	5	5
	Massimo		5	5	5	5	5
	Andamento del consenso nel range interquartile (4-5)		100% IQR 4-5	100% IQR 4-5	100% IQR 4-5	100% IQR 4-5	100% IQR 4-5



ALLEGATO 7 – CONFORMITÀ ALLE DISPOSIZIONI NORMATIVE

Il presente documento di Raccomandazioni di Buona Pratica Clinico-Assistenziale è stato redatto in conformità con la normativa vigente in materia di raccomandazioni e linee guida cliniche. In particolare, si attesta che:

- le raccomandazioni contenute sono coerenti con i riferimenti normativi previsti dalla Legge Gelli-Bianco (Legge n. 24/2017), in quanto elaborate secondo un processo metodologico trasparente, condiviso e documentato;
- sono state rispettate le disposizioni previste dall'Allegato 3 al MO RBPCA
- è garantita l'aderenza ai criteri AGENAS per la produzione di raccomandazioni evidence-based, con particolare attenzione alla dichiarazione di conflitti di interesse, all'indipendenza editoriale e alla tracciabilità del processo di sviluppo.

Questo documento è dunque conforme agli standard stabiliti dalle autorità sanitarie nazionali e regionali, rappresentando uno strumento utile alla pratica clinica quotidiana e alla promozione della sicurezza del paziente.

[illegible]



SIAARTI
PRO VITA CONTRA DOLOREM SEMPER

Via del Viminale 43, 00184 Roma
ricerca@siaarti.it | 06-4452816