

# HipeCKemia sintomática

## Una etiología excepcional

Angela Puerta Beteta

Servicio de Neurología Infantil

Dr. Francisco Gómez y Dra. Rocío Jadraque

Hospital General Universitario Dr. Balmis Alicante

# Índice

**01.** Caso clínico

**02.** Teoría

**03.** Particularidades del caso

**04.** Conclusiones

**05.** Bibliografía

# 01. Caso clínico



## Background

Varón de 12 años que derivan del centro de Salud por calambres y contracturas musculares tras la práctica de ejercicio físico

En ocasiones invalidantes

Desarrollo madurativo normal  
Exploración neuromuscular normal



## Pruebas complementarias

AS: Función renal, iones y función hepática normales.  
Sedimento urinario: normal sin mioglobinuria

### HiperCKemia

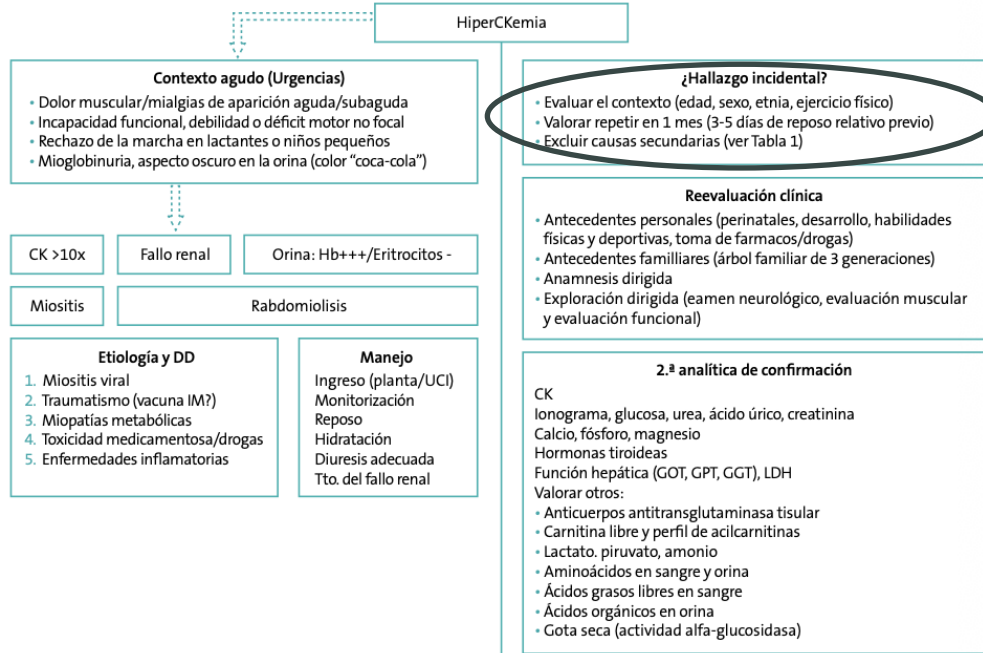
Febrero 25: CK 645 U/L

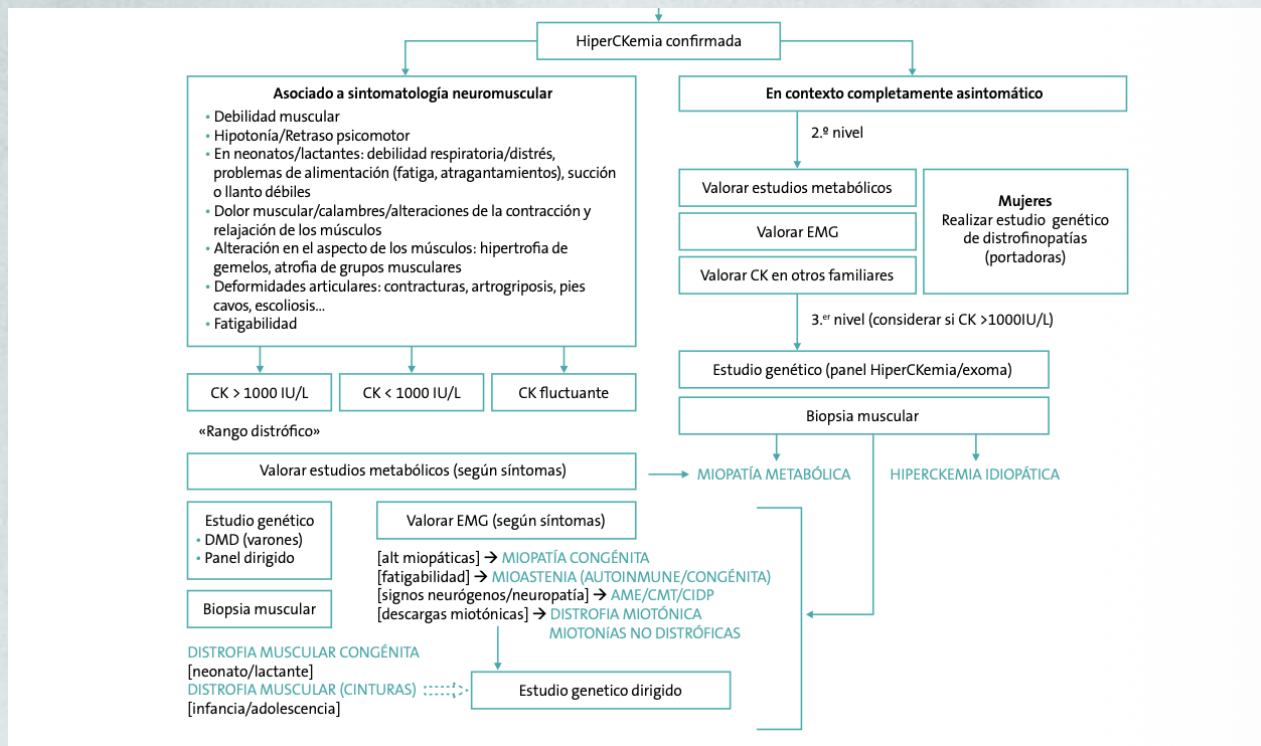
Marzo 25: CK 676 U/L ( 2 días sin deporte)

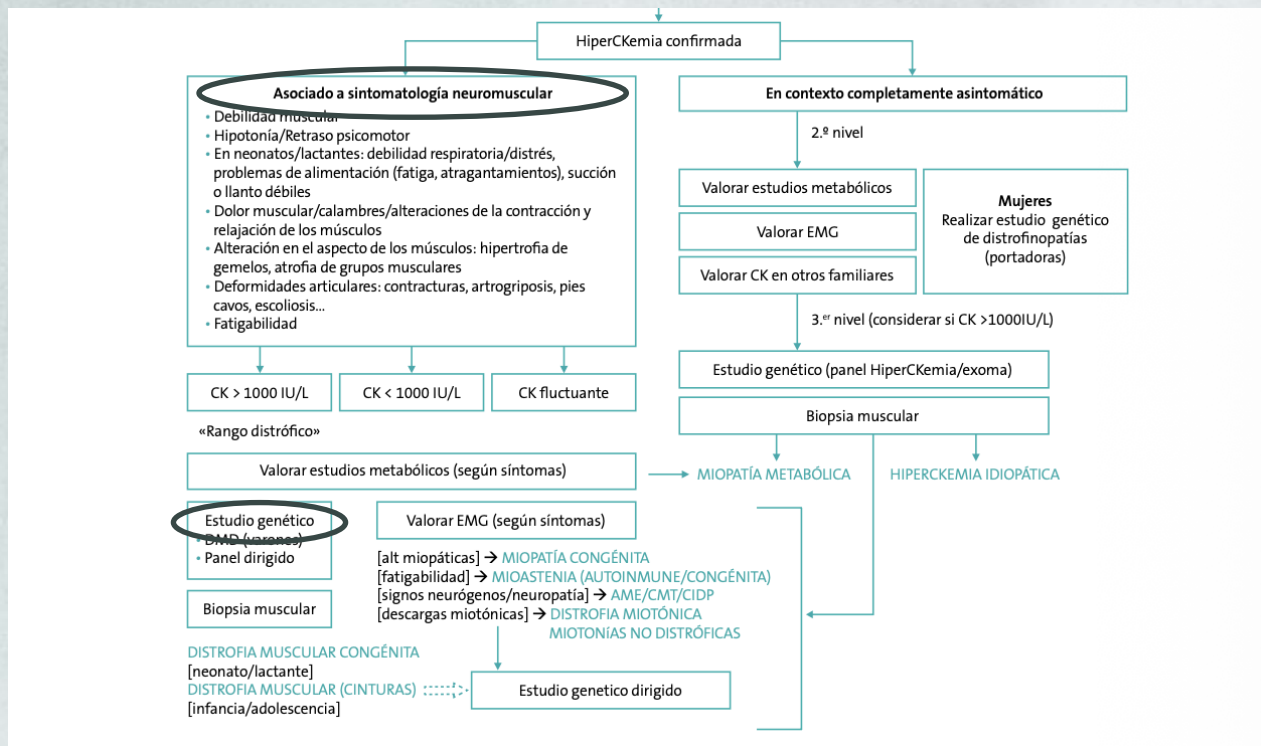
Junio 25: CK 150 U/L (2 semanas sin deporte)

Oct 25: CK 2205 U/L

Propuesta de algoritmo diagnóstico de hiperCKemia







### Estudio genético HiperCKemisas: RESULTADO POSITIVO

Se han identificado la presencia en heterocigosis de la variante probablemente patogénica c.2902C>T, p.(Prog68Ser) en el **gen RYR1**. Este resultado es compatible con un diagnóstico genético de **Hipertermia maligna de la anestesia** en el paciente, con patrón autosómico dominante heredada de su madre.

## 02. Hipertermia maligna de la anestesia

### ¿Qué es?

Se trata de un trastorno farmacogenético de la regulación del calcio en el musculo esquelético cuando un individuo potencialmente susceptible se expone a anestésico volátiles (halotano, isoflurano o sevoflurano) o succinilcolina

### Epidemiología

Incidencia 1/14.000 – 1/200.000. Pediatría 1/10.000

Prevalencia del síndrome genético (pacientes susceptibles) 1/3000

Mas común en hombres

Herencia AD

Un 1% de las muertes en anestesia

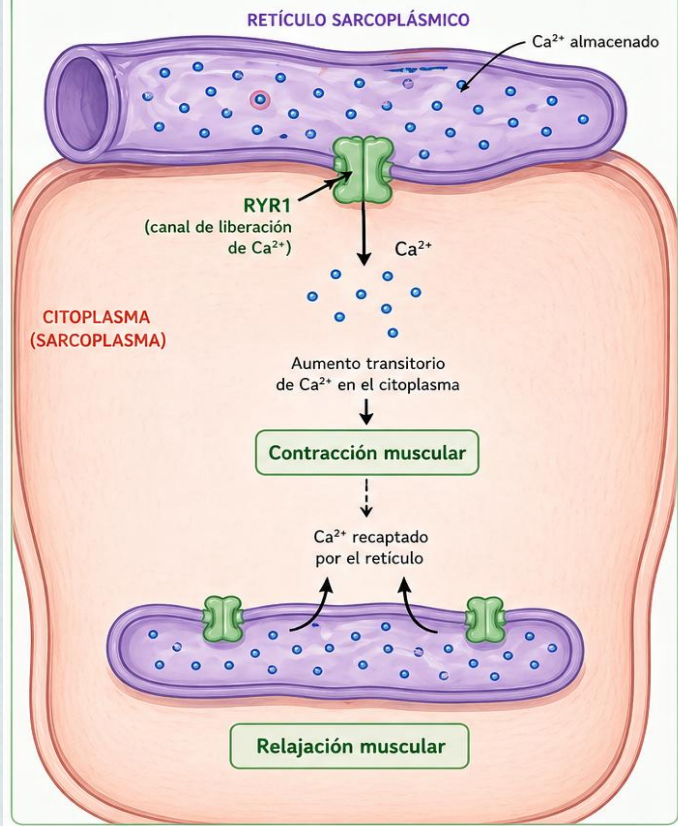
## 02. Hipertermia maligna de la anestesia

### Fisiopatología

Mutación en dos genes relacionados con la regulación del calcio en el musculo esquelético

- RYR1 (70-75%)
- CACNA1S
- STAC3

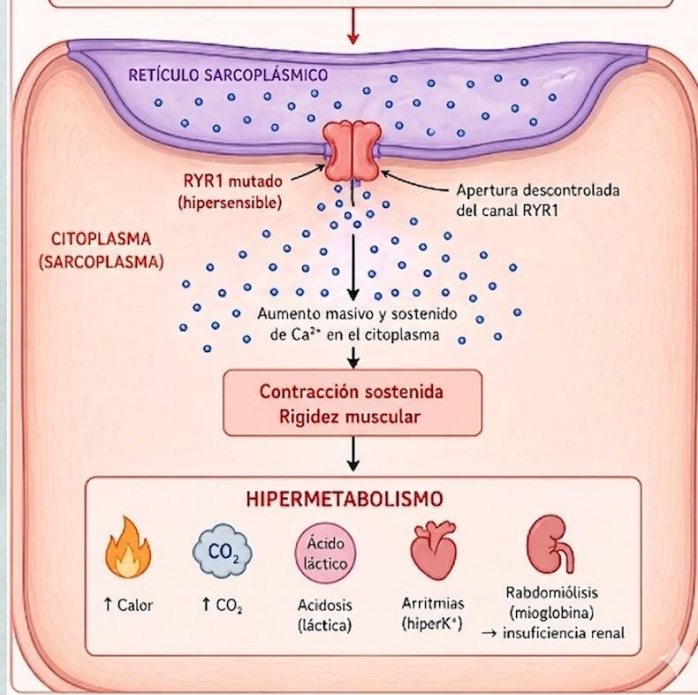
## FISIOLOGÍA NORMAL



## HIPERTERMIA MALIGNA (FISIOPATOLOGÍA)

### DESENCADENANTES

- Anestésicos volátiles (sevoflurano, desflurano, isoflurano, halotano)
- Succinilcolina



## 02. Hipertermia maligna de la anestesia

### Manifestaciones clínicas

- Elevación de la temperatura
- Rigidez muscular
- Taquicardia, taquipnea, hipertensión
- Aumento de CO<sub>2</sub> espirado (ETCO<sub>2</sub>)
- Acidosis, hiperkalemia, hiperCKemia
- Rabdomiolisis, mioglobinuria
- Arritmias, paro cardiaco
- Fallo renal

La ausencia de episodios previos no garantiza que no ocurran en el futuro

La aparición depende de la predisposición genética, dosis y duración de la exposición al agente

## 02. Hipertermia maligna de la anestesia

### Diagnóstico

1. **Prueba de Contractura In Vitro (IVCT) GS**
2. **2. Genética:** Secuenciación del exoma completo o paneles específicos de genes relacionados con la homeostasis del calcio
3. **Escala de Graduación Clínica (CGS):** Puntuación superior a **50 puntos** es diagnóstico de HM "casi seguro"
4. **Pruebas Auxiliares y Hallazgos Relacionados** (apoyan el diagnóstico clínico):
  - CK
  - Histología Biopsia
  - RM y ecografía
  - EMG

<b>Proceso</b>	<b>Criterio Clínico</b>	<b>Puntos</b>
Rigidez Muscular	- Rigidez muscular generalizada	15
	- Rigidez del Masetero inducida por Succinilcolina	15
Ruptura Muscular	- Creatin Kinasa > 20.000 UI después del uso de anestésicos incluidos Succinilcolina	15
	- Creatin Kinasa > 10.000 IU después del uso de anestésicos sin uso de Succinilcolina	15
	- Coloración de Orina (cola), en período perioperatorio	10
	- Mioglobinuria > 60 µg/L	5
	- Mioglobinemia > 170 µg/L	5
	- K plasma/sangre/suero > 6 mEq/L (en ausencia de falla renal)	3
Hipercapnia	- ET CO <sub>2</sub> > 55 mmHg o PaCO <sub>2</sub> > 60 mmHg (con apropiada ventilación controlada)	15
	- ET CO <sub>2</sub> > 60 mmHg o PaCO <sub>2</sub> > 65 mmHg (en ventilación espontánea)	15
	- Taquipnea inexplicada	10
Hipertermia	- Rápido aumento de temperatura	15
	- Inadecuada temperatura > 38,5°C	10
Arritmias	- Inexplicable Taquicardia Sinusal	3
	- Taquicardia Ventricular o Fibrilación Ventricular	3
Historia Familiar	- Con historia de HM* en pariente de primer grado	15
	- Sin historia familiar en pariente de primer grado	5
Otros	- Exceso de base > -8 mEq/L	10
	- PH < 7,25	10
	- Rápida reversión de los signos de HM con Dantroleno	5
Puntaje		

## 02. Hipertermia maligna de la anestesia

### Tratamiento

Momento agudo:

- Interrumpir de inmediato el anestésico
- **Dantroleno 2,5 mg/kg** cada 5-10 minutos hasta estabilización

Posteriormente:

- Planificación de intervenciones quirúrgicas
- Asesoramiento genético

## 02. Hipertermia mali

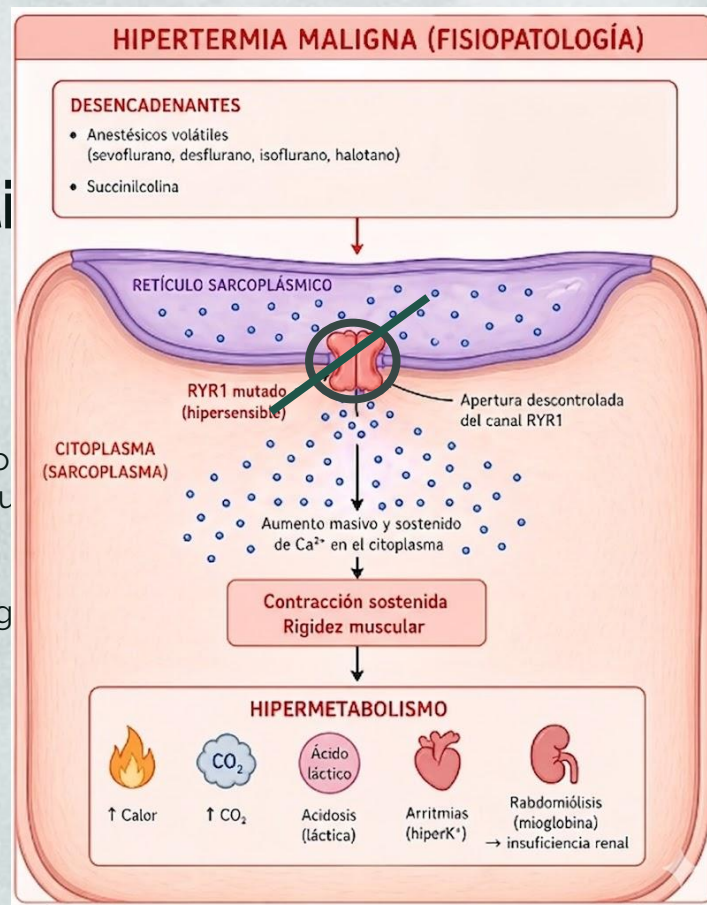
### Tratamiento

Momento agudo:

- Interrumpir de inmediato el anestésico
- **Dantroleno 2,5 mg/kg** cada 5-10 min

Posteriormente:

- Planificación de intervenciones quirúrg
- Asesoramiento genético



### 03. Particularidades del caso

Nuestro paciente: "variante probablemente patogénica c.2902C>T, p.(Pro68Ser) en el **gen RYR1**"

Estas variables se asocian a:

- Hipertermia maligna de la anestesia
  - **Rabdomiólisis por esfuerzo**
  - **Mialgias y calambres**

Desencadenado un un trigger

**Triggers**

- Ejercicio intenso
- Calor ambiental
  - Fiebre
- Deshidratación

Bajan el umbral y desencadenar una crisis

### 03. Particularidades del caso

Nuestro paciente: "variante probablemente patogénica c.2902C>T, p.(Pro68Ser) en el **gen RYR1**"

- Las variantes pueden hacer que el canal sea hipersensible o inestable
  - Tener la variante ≠ tener una crisis segura (penetrancia baja)
- Muchas personas tienen la mutación → Pero solo una parte desarrolla una crisis de hipertermia maligna

**La mutación crea "susceptibilidad", no enfermedad activa**

# 03. Particularidades del caso

¿De que va a depender desarrollar o no la enfermedad?

# 03. Particularidades del caso

## Multifactorial

1. Tipo de mutación: agresivas/leve
2. Otros genes modificadores: pueden “compensar” el defecto
3. Estado del musculo (“musculo sensibilizado”)
4. Umbral individual

Variantes susceptibilidad a la HM + rabdomiólisis por esfuerzo p.R163C, p.G341R, p.G2434R, p.T4826

Variantes identificadas en pacientes que sufrieron un evento fatal por calor extremo p.R3983C, p.D4505H, p.Y522S I

## 03. Particularidades del caso

¿Cuál es la probabilidad real de sufrir una crisis?

IMPREDECIBLE → MULTIFACTORIAL

¿Seguimiento y manejo de nuestro paciente?

# 03. Particularidades del caso

## 1. Asesoramiento familiar

## 2. Prevención de crisis

- Registro en la HC
- Evitar anestésicos volátiles y succinilcolina
- Evitar el calor extremo
- Evitar sobreesfuerzos
- Poca tolerancia a la fiebre

## 3. Manejo de los síntomas crónicos

- Mialgias y calambres que afecten a la calidad de vida: **Dantroleno vo (>5 años)**
- <50 kg: dosis inicial 0,5 mg/kg/dosis una vez al día durante 7 días → 2 mg/kg/dosis 3 veces al día. Dosis máxima diaria: 400 mg/día.
- 50 kg: dosis inicial 25 mg una vez al día durante 7 días → 100 mg 3 veces al día. Dosis máxima diaria: 400 mg/día.

# 03. Particularidades del caso

## 1. Asesoramiento familiar

## 2. Prevención de crisis

- Registro en la HC
- Evitar anestésicos volátiles y succinilcolina
- Evitar el calor extremo
- Evitar sobreesfuerzos
- Poca tolerancia a la fiebre

## Manejo de los síntomas crónicos

- Mialgias y calambres que afecten a la calidad de vida: **Dantroleno vo (>5 años)**
- <50 kg: dosis inicial 0,5 mg/kg/dosis una vez al día durante 7 días → 2 mg/kg/dosis 3 veces al día. Dosis máxima diaria: 400 mg/día.
- 50 kg: dosis inicial 25 mg una vez al día durante 7 días → 100 mg 3 veces al día. Dosis máxima diaria: 400 mg/día.

Se debe considerar el cribado del gen *RYR1* en pacientes con **mialgias o calambres inexplicables**, incluso si las pruebas habituales (como la EMG o los niveles de CK) muestran pocos o ningún hallazgo anormal.

## 04. Conclusiones

- Mutaciones en RYR1 crean susceptibilidad clásicamente a desarrollar hipertermia maligna de la anestesia, pero también a rabdomiólisis por esfuerzo y calambre y mialgias crónicas
- Las mutaciones en RYR1 crean susceptibilidad, pero no enfermedad
- Que la probabilidad de desarrollar la enfermedad es multifactorial y difícil de predecir
- Existen nuevos triggers que pueden desencadenar una crisis como el calor, fiebre, ejercicio extremo
- Dentro del diagnóstico diferencial de las mialgias y calambres debe entrar la HM

## 05. Bibliografía

**Rossi D, Pranzo C, Roccabianca S, Galli L, Orrico A, Sorbello G, et al.** Identification of novel potentially causative RYR1 variants in individuals with malignant hyperthermia susceptibility. *Neuromuscul Disord.* 2026;58:10-62

**Yamazawa T, Oyama K, Suzuki M.** Advances in malignant hyperthermia: novel insights into heat-induced Ca<sup>2+</sup> release as a thermal signaling. *J Smooth Muscle Res.* 2025;61:65-74

**Noda Y, Miyoshi H, Benucci S, Gonzalez A, Bandschapp O, Girard T, et al.** Functional characterization of RYR1 variants identified in malignant hyperthermia susceptible individuals. *Neuromuscul Disord.* 2023;33(12):951-63

**Janssens L, De Puydt J, Milazzo M, Symoens S, De Bleecker JL, Herdewyn S.** Risk of malignant hyperthermia in patients carrying a variant in the skeletal muscle ryanodine receptor 1 gene. *Neuromuscul Disord.* 2022;32(11):64-99

**Riazi S, van den Bersselaar LR, Islander G, Heytens L, Snoeck MMJ, Bjorksten A, et al.** Pre-operative exercise and pyrexia as modifying factors in malignant hyperthermia (MH). *Neuromuscul Disord.* 2022;32(8):628-834

## 05. Bibliografía

**Madhusankha KHD, Fernando H, Kumarasiri S, Liyanarachchi GG.** Dengue Fever-Triggered Malignant Hyperthermia. Cureus. 2021;13(5):1-4

**Carsana A.** Exercise-Induced Rhabdomyolysis and Stress-Induced Malignant Hyperthermia Events, Association with Malignant Hyperthermia Susceptibility, and RYR1 Gene Sequence Variations. ScientificWorldJournal. 2013;13: 1-10

**Bamaga AK, Riazi S, Amburgey K, Ong S, Halliday W, Diamandis P, et al.** Neuromuscular conditions associated with malignant hyperthermia in paediatric patients: A 25-year retrospective study. Neuromuscul Disord. 2016;26(3):201-206

**Dlamini N, Voermans NC, Lillis S, Stewart K, Kamsteeg E-J, Drost G, et al.** Mutations in RYR1 are a common cause of exertional myalgia and rhabdomyolysis. Neuromuscul Disord. 2013;23(7):540-548

# HipeCKemia sintomática

## Una causa excepcional

Angela Puerta Beteta

Dr. Francisco Gómez

Servicio de Neurología Infantil

Hospital General Universitario Dr. Balmis Alicante