

# Estudio de los pacientes con elevación de enzima Creatinfosfokinasa en dos hospitales de tercer nivel de la Ciudad de Córdoba

*Creatine phosphokinase enzyme elevation in two third-level hospitals of Córdoba*

*Elevação da enzima creatina fosfoquinase em dois hospitais de terceiro nível de Córdoba*

Emanuel José Saad<sup>1,2,4</sup>, Andrés Rodríguez Ruiz<sup>2</sup>, Augusto Douthay y Barrionuevo<sup>2</sup>, Martín Milanese<sup>2</sup>, Janet Flores Balverdi<sup>3</sup>, Nadia Claudine Riscanevo<sup>3</sup>, Gabriela Estefanía Peñaranda<sup>2</sup>, Elisa Beatriz Novatti<sup>3</sup>, Verónica Saurit<sup>1,3</sup>, Ana Cecilia Álvarez<sup>1,3</sup>, Diego Federico Baenas<sup>1,3</sup>.

*La creatinfosfoquinasa (CK) es una enzima citoplasmática que es importante para el almacenamiento de energía en las células musculares permitiendo su contracción y de esta forma el funcionamiento de los músculos del cuerpo humano. Se halla en altas concentraciones principalmente en los músculos de los miembros y en el corazón, aunque también está en otros tejidos. Su elevación puede representar de esta forma que existe alguna patología de relevancia a nivel muscular, cuyas implicancias clínicas pueden ser de relevancia, por lo que el conocimiento de la epidemiología de sus causas y manifestaciones a nivel local adquiere gran relevancia para realizar diagnósticos y tratamientos precoces y adecuados.*

## Conceptos claves:

### Qué se sabe sobre el tema:

- La medición de CK sérica es el estudio diagnóstico más utilizado ante la sospecha de una enfermedad neuromuscular y su elevación mayor a 1,5 veces el nivel normal en dos determinaciones entre 1 y 4 semanas se denomina hiperCKemia.
- Las causas de hiperCKemia son múltiples, desde traumatismos o ejercicios vigorosos, a otras condiciones que adquieren mayor relevancia como lesiones isquémicas o enfermedades sistémicas como infecciones virales, enfermedades del tejido conectivo, entre otras.
- La epidemiología de los pacientes con hiperCKemia varía según las poblaciones en estudio.

### Qué aporta este trabajo:

- La mayoría de los pacientes con hiperCKemia en la población estudiada fueron hombres y con mediana de edad de 65 años.
- La principal causa de hiperCKemia fue de origen isquémica, seguida de inducida por drogas, siendo esta última principalmente secundaria a consumo de drogas hipolipemiantes.
- El uso de métodos complementarios invasivos como biopsia muscular y electromiografía fue necesario en un bajo número de pacientes.

## Resumen:

**Introducción:** Se denomina hiperCKemia a la elevación de niveles de creatinfosfoquinasa (CK) mayor a 1,5 veces el límite superior (CK>285 U/L), siendo producida por múltiples causas, que varían según las poblaciones de estudio. El objetivo principal del estudio fue conocer la frecuencia de hiperCKemia en dos hospitales de la Ciudad de Córdoba y sus principales causas. **Metodología:** Estudio analítico retrospectivo en dos hospitales de la ciudad de Córdoba en Argentina, donde se identificaron todos los pacientes mayores de 18 años que presentaron valores de CK mayores a 285 U/L en al menos 2 oportunidades en un período entre 1 y 4 semanas, entre los años 2015 y 2017. **Resultados:** Se identificaron 254 pacientes con hiperCKemia, la mayoría eran de sexo masculino (n=181, 71.3%) y su mediana de edad fue 65 años (rango intercuartil 25-75%=50-73 años). Las principales causas de hiperCKemia fueron la miopatía isquémica en 99 (39%) pacientes y las miopatías inducidas por drogas en 45 (17.7%), siendo las estatinas las drogas más frecuentemente involucradas en 31 casos. En sólo el 3.1% de los casos no se arribó al diagnóstico final. Las hiperCKemias inducidas por drogas al compararse con las otras causas, se presentaron más frecuentemente en pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica (9/45[20%] vs 18/209[8.6%], p=0.025) y en no tabaquistas (41/45[91.1%] vs 157/209[75.1%], p=0.019). **Conclusión:** Se observaron 254 casos de hiperCKemia, siendo sus principales causas de origen isquémico y secundario a consumo de fármacos, especialmente por estatinas.

*Palabras clave: creatina fosfoquinasa; enfermedades musculares; miositis; Inflamación.*

## Abstract:

**Introduction:** HyperCKemia is defined as the elevation of creatine phosphokinase (CK) levels greater than 1.5 times the upper limit (CK>285 U/L), being produced by multiple causes, which vary according different populations. The main objective of the study was to know the frequency of hyperCKemia in two hospitals in Córdoba and its main causes. **Methods:** Retrospective analytical study in two hospitals in Córdoba, Argentina, where all patients over 18 years of age who presented CK values greater than 285 U/L on at least 2 occasions in a period between 1 and 4 weeks were identified, between the years 2015 and 2017. **Results:** 254 patients with hyperCKemia were identified, the majority were male (n=181, 71.3%) and their median age was 65 years (interquartile range 25-75%=50-73 years). The main causes of hyperCKemia were ischemic myopathy in 99 (39%) patients and drug-induced myopathies in 45 (17.7%), with statins being the most frequently involved drugs in 31 cases. In only 3.1% of the cases the final diagnosis was not reached. Drug-induced hyperCKemias, when compared to other causes, occurred more frequently in patients with a history of chronic kidney disease (9/45 [20%] vs 18/209 [8.6%], p = 0.025) and in non-smokers (41/45 [91.1%] vs. 157/209 [75.1%], p=0.019). **Main conclusion:** 254 cases of hyperCKemia were observed, the main causes being of ischemic origin and secondary to drug use, especially statins.

*Keywords: creatine phosphokinase; muscular diseases; myositis; inflammation.*

## Resumo:

**Introdução:** HiperCKemia refere-se à elevação dos níveis de creatina quinase (CK) maior que 1,5 vezes o limite superior (CK> 285 U / L), sendo produzida por múltiplas causas, que variam de acordo com as populações estudadas. O objetivo principal do estudo foi conhecer a frequência da hiperCKemia em dois hospitais da cidade de Córdoba e suas principais causas. **Métodos:** Estudo analítico retrospectivo em dois hospitais da cidade de Córdoba na Argentina, onde todos os pacientes maiores de 18 anos que apresentaram valores de CK superiores a 285 U/L em pelo menos 2 ocasiões em um período entre 1 e 4 semanas foram identificados, entre os anos de 2015 e 2017. **Resultados:** Foram identificados 254 pacientes com hiperCKemia, a maioria do sexo masculino (n = 181, 71,3%) e a mediana de idade foi de 65 anos (intervalo interquartil 25-75%= 50-73 anos). As principais causas de hiperCKemia foram miopatía isquêmica em 99 (39%) pacientes e miopatías induzidas por medicamentos em 45 (17,7%), sendo as estatinas os medicamentos mais frequentemente envolvidos em 31 casos. Em apenas 3,1% dos casos o diagnóstico final não foi alcançado. As hiperCKemia induzidas por medicamentos, quando comparadas a outras causas, ocorreram com mais frequência em pacientes com história de doença renal crônica (9/45[20%] vs. 18/209[8,6%], p=0,025) e em não fumantes (41/45 [91,1%] vs. 157/209 [75,1%], p = 0,019). **Conclusão:** Foram observados 254 casos de hiperCKemia, sendo as principais causas de origem isquêmica e secundárias ao uso de drogas, principalmente estatinas.

*Palavras-chave: creatina quinase; doenças musculares; miosite; inflamação.*

1- Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba.  
2- Hospital Privado Universitario de Córdoba. Servicio de Clínica Médica.  
3- Hospital Privado Universitario de Córdoba. Servicio de Reumatología.  
4- E-mail de contacto: [emanuelsaad@hotmail.com](mailto:emanuelsaad@hotmail.com)

Recibido: 2021-12-12 Aceptado: 2022-07-19

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n4.36031>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba

## INTRODUCCIÓN

La creatinfosfoquinasa (CK) es una enzima citoplasmática fundamental para el transporte y almacenamiento de energía en las células musculares. Se halla en altas concentraciones en el tejido muscular esquelético y cardíaco y en menores concentraciones en el cerebro y otros órganos<sup>(1)</sup>. Existen tres isoenzimas: MM, MB y BB. El músculo esquelético contiene principalmente MM (95%), el músculo cardíaco MM (80%) y MB (20%) y el cerebro, el sistema gastrointestinal y el aparato genitourinario contienen mayoritariamente BB<sup>2</sup>. La CK-MM es la isoenzima que constituye casi todas las enzimas circulantes en personas sanas<sup>(1,3)</sup>.

La medición de CK sérica es el estudio diagnóstico más utilizado ante la sospecha de una enfermedad neuromuscular. Sin embargo, niveles elevados de esta enzima pueden estar relacionados con factores de género, raza, edad, masa muscular o actividad física. Los valores de referencia en hombres son hasta 174 U/L y en mujeres hasta 140 U/L<sup>(2,4,5)</sup>. Se define hiperCKemia como la elevación de niveles de CK >1,5 veces el límite superior(CK>285 U/L)<sup>(1)</sup>.

Sus causas son múltiples, desde transitorias como injurias musculares reversibles secundarias a traumatismos o ejercicios vigorosos, a otras condiciones que adquieren mayor relevancia como lesiones isquémicas o enfermedades sistémicas como infecciones virales, enfermedades del tejido conectivo, alteraciones hidroelectrolíticas, trastornos hormonales o lesiones inducidas por fármacos entre otras, o incluso puede ser una manifestación en pacientes asintomáticos<sup>(1,3,6)</sup>.

El reconocimiento oportuno de hiperCKemia adquiere gran relevancia para poder identificar oportunamente su etiología y realizar un tratamiento acorde y oportuno para disminuir las complicaciones<sup>(1)</sup>. Sin embargo, es importante destacar la frecuencia de sus diferentes causas varían según distintas poblaciones y períodos de tiempo de estudio.

El objetivo principal de este estudio fue conocer la frecuencia de episodios de hiperCKemia en dos hospitales de tercer nivel de la Ciudad de Córdoba y cuáles fueron sus principales causas.

Los objetivos secundarios fueron determinar las características de las principales causas de elevación de CK, especialmente de las secundarias al uso de estatinas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico retrospectivo en dos hospitales de tercer nivel de la ciudad de Córdoba en Argentina, El Hospital Privado Universitario de Córdoba y la Unidad Sanatorial Raúl Ángel Ferreyra. Ambas instituciones comparten el mismo sistema de historia clínica electrónica en la cual se registran todos los datos clínicos y métodos complementarios de los pacientes. A través de la información proporcionada por el departamento informático de los hospitales, se identificaron todos los pacientes que presentaron valores elevados de enzima CK por encima de 285 U/L en el período comprendido entre mayo de 2015 y diciembre de 2017. Se incluyeron a todos aquellos pacientes de 18 años o más de edad que presentaron al menos 2 registros de CK elevados en un período de tiempo entre 1 y 4 semanas. Se excluyeron todas las pacientes embarazadas.

A través de la información registrada en la historia clínica de cada paciente se evaluaron sus características demográficas, comorbilidades, analíticas de laboratorio, evolución de los pacientes. El probable diagnóstico etiológico de cada episodio de hiperCKemia se determinó a partir de toda la información registrada en la historia clínica de cada paciente, utilizando la siguiente guía diagnóstica, basada en algunos algoritmos de evaluación publicados previamente<sup>(1,3,7,8)</sup>:

-HiperCKemia fue definido como la elevación de niveles de CK>1,5 veces el límite superior(CK>285 U/L)<sup>(9)</sup>.

-Se evaluó la existencia de traumatismo, convulsión, ejercicio vigoroso, cirugía reciente.

-Se determinó las posibilidades de tratarse de un cuadro agudo coronario o isquemia periférica.

-Se evaluó el antecedente de consumo en las últimas semanas de fármacos que sean reconocidos como causantes de daño muscular o hipertermia maligna (corticoides, estatinas, clofibrato, gemfibrozil, ácido nicotínico, d-penicilamina, procainamida, levodopa, zidovudina, cocaína, heroína, anfetaminas, ciclosporina, cloroquina, colchicina, etc.).

-Se evaluó el antecedente de consumo en las últimas semanas de drogas que sean reconocidos como causantes de daño muscular (cocaína, heroína, alcohol, etc).

-Se evaluó la existencia de una posible etiología infecciosa actual o reciente (enfermedad viral, bacteriana, parasitaria, fúngica).

-Se evaluó la existencia de una posible enfermedad endocrinológica asociada a hiperCKemia (hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipoparatiroidismo, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing, insuficiencia suprarrenal, hiperaldosteronismo primario, etc).

-Se evaluó la existencia de una posible causa inflamatoria autoinmune muscular (dermatomiositis, polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión, miopatía paraneoplásica, etc.).

-Se evaluó la existencia de una posible causa genética de miopatía según los registros en la historia clínica de los pacientes.

-En los casos donde la hiperCKemia fue demostrada y no se encontró ninguna de las causas determinadas previamente a través de una revisión clínica y de métodos complementarios exhaustiva, se denominó como hiperCKemia idiopática.

Se evaluaron los síntomas presentados por los pacientes con hiperCKemia, la necesidad de realizar biopsia o electromiograma para arribar al diagnóstico, y el desarrollo de complicaciones como daño renal agudo. Éste fue definido según las guías KDIGO como aumento de creatinina basal de al menos 0,3mg/dL en 48 Hrs, incremento de Creatinina sérica del 50% en menos de 7 días o débito urinario <0.5ml/Kg/Hr en 6Hrs<sup>(10)</sup>.

**Análisis Estadístico:** Las variables continuas fueron expresadas como media±desvío estándar o mediana y rango intercuartil 25-75%(RIC) y su comparación se realizó con test-t de Student o Mann-Whitney según su homogeneidad. Las variables categóricas se expresaron como número y porcentaje y fueron comparadas con test chi-cuadrado o exacta de Fisher según las frecuencias esperadas. Se consideró como significativo un valor de probabilidad <0.05. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS 24.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL).

El estudio fue aprobado por el comité de investigación del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Privado Universitario de Córdoba (Nº de Trabajo: 2018/13 Versión 2).

## RESULTADOS

Se incluyeron 254 pacientes con hiperCKemia, siendo la mayoría de sexo masculino (n=181, 71.3%) y con una mediana de edad de 65 años (RIC=50-73 años). Entre las comorbilidades más frecuentes de los pacientes se destacó que 56 (22%) eran tabaquistas, 52 (20.5%) tenían diabetes y 34 (13%) hipotiroidismo. En cuanto a las características clínicas de presentación, 84 pacientes (33.1%) tuvieron precordalgia, 74 (29.1%) mialgias y 33 (13%) traumatismos previos. Se destaca que 58 pacientes (22.8%) se presentaron de manera asintomática y 45 (17.7%) desarrollaron daño renal agudo al momento de la consulta. (Tabla 1)

**Tabla N° 1: Características demográficas, comorbilidades y condición clínica asociada en los pacientes con hiperCKemia.**

Características clínicas	Población estudiada N= 254
Sexo masculino, n (%)	181 (73.3)
Mediana de edad, mediana (RIC 25-75%)	63 (50 - 73)
<b>Comorbilidades</b>	
Tabaquismo, n (%)	56 (22)
Diabetes mellitus, n (%)	52 (20.5)
Hipotiroidismo, n (%)	34 (13)
Enfermedad renal crónica, n (%)	27 (10.6)
Neoplasia activa, n (%)	17 (6.7)
SAHOS, n (%)	6 (2.4)
Hiperparatiroidismo, n (%)	4 (1.6)
<b>Condición clínica asociada</b>	
Precordialgia, n (%)	84 (33.1)
Mialgias, n (%)	74 (29.1)
Asintomáticos, n (%)	58 (22.8)
Astenia, n (%)	54 (20.1)
Daño renal agudo, n (%)	45 (17.7)
Intolerancia al ejercicio, n (%)	31 (12.2)
Traumatismo, n (%)	33 (13)
Ejercicio físico en las 48 horas previas, n(%)	20 (7.9)
Temperatura >38°C, n (%)	17 (6.7)
Consumo concomitante de corticoides, n (%)	12 (4.7)
Episodio convulsivo, n (%)	7 (2.8)
Infección bacteriana, n (%)	7 (2.8)
Infección viral, n (%)	4 (1.6)
Accidente cerebrovascular, n (%)	3 (1.2)
Tromboembolismo pulmonar, n (%)	1 (0.4)

SAHOS: síndrome de apneas hipopneas obstructivas del sueño; RIC 25-75%: Rango intercuartil 25-75%

En cuanto a los niveles observados de CK en la población estudiada, su mediana fue 695 U/L (RIC=430-2064.25 U/L), presentando el 60.6% de los pacientes valores de CK entre 285 y 999 U/L. En la **Tabla 2** se encuentran los valores de CK observados en los pacientes con HiperCKemia por causas inflamatorias y no inflamatorias. Se realizó biopsia muscular en 12 pacientes (4.7%), permitiendo llegar

al diagnóstico en 10 de ellos, de los cuales 6 fueron miopatías inflamatorias, 2 necrosis muscular, 1 distrofia miotónica y 1 distrofia muscular tipo 2D. Se realizó electromiograma a 10 pacientes (3.9%) de los cuales 6 fueron patológicos.

**Tabla N° 2: Comparación de valores de CK entre miopatías inflamatorias y no inflamatorias**

Niveles de CK UI/L	Todas las causas de hiperCKemia N= 254	HiperCKemias de causa inflamatoria N= 17	HiperCKemias de causa no inflamatorias N= 237	p
Valores 285 -999, n(%)	154 (60.6)	7 (41.3)	147 (62.1)	0.089
Valores 1000 - 2999, n(%)	52 (20.5)	3 (17.6)	49 (20.6)	1
Valores 3000 - 5999, n(%)	26 (10.2)	3 (17.6)	23 (9.7)	0,4
Valores 6000 - 8999, n(%)	7 (2.8)	1 (5.8)	6 (2.5)	0,39
Valores > 9000, n(%)	15 (5.9)	3 (17.6)	12 (5.1)	0,07

CK: Creatin fosfoquinasa

## ELEVACIÓN DE ENZIMA CREATINFOSFOKINASA

Las principales causas de hiperCKemia fueron la miopatía isquémica en 99 pacientes (39%) y las miopatías inducidas por drogas en 45 (17.7%), siendo las estatinas las más frecuentemente involucradas en 31 casos. Se menciona que todos los pacientes miopatía inducida por drogas se les indicó la suspensión de las mismas luego del diagnóstico. Se observaron además 30 pacientes (11.8%) con elevación de CK secundaria a politraumatismos, 17 (6.7%) a miopatía inflamatoria, 9 (6.7%) a infecciones, 5 (2%) a miopatía del paciente crítico, 3 (1.2%) secundario a causa endocrinológica, 2 (0.8%) a

miopatías metabólicas y 2(0.8%) a distrofias musculares, mientras que en sólo 8(3.1%) no se pudo determinar la etiología. Dentro de los pacientes en los cuales no se pudo determinar la causa, no recibieron tratamientos específicos para este trastorno sus valores de CK se normalizaron durante controles posteriores a los 2-3 meses de estudio, a excepción de un caso, que falleció en los 28 días debido a una complicación infecciosa. Las características de las causas más frecuentes de hiperCKemia se detallan en la **Tabla 3**.

**Tabla N°3: Características de las principales causas de HiperCKemia.**

Características	Isquémica N= 99	Inducida por drogas N= 45	Traumáticas N= 30	Inflamatorias N= 17	Infecciosas N= 9	Idiopáticas N= 8
Sexo masculino, n(%)	78 (78.8)	36 (80)	17 (56,7)	6 (35.3)	5 (55.6)	7 (87.5)
Edad >50 años, n (%)	88 (88.9)	33 (73.3)	20 (66,7)	12 (70.6)	7 (77.8)	5 (62.5)
<b>Comorbilidades asociadas</b>						
Tabaquismo, n(%)	37 (37.4)	4 (8.9)	2 (6,7)	1 (5.9)	3 (33.3)	3 (37.5)
Diabetes mellitus, n(%)	24 (24.2)	13 (28.9)	1 (3,3)	2 (11.8)	2 (22.2)	3 (37.5)
Hipotiroidismo, n(%)	3 (3)	0 (0)	3 (9,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Enfermedad renal crónica, n(%)	14 (14.1)	9 (20)	1 (3,3)	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)
Daño renal agudo, n(%)	21 (21.2)	3 (6.7)	5 (16,7)	0 (0)	2 (22.2)	1 (12.5)
<b>Valores de CK en U/L</b>						
285-999, n(%)	60 (60.6)	36 (80)	11 (36,7)	7 (41.2)	3 (33.3)	6 (75)
1000-2999, n(%)	23 (23.2)	7 (15)	11 (36,7)	3 (17.6)	1 (11.1)	1 (12.5)
3000-5999, n(%)	11 (11.1)	1 (2.2)	6 (20)	3 (17.6)	1 (11.1)	1 (0)
6000-8999, n(%)	1 (1)	0 (0)	2 (6,7)	1 (5.9)	2 (22.2)	0 (0)
>9000, n(%)	4 (4)	1 (2.2)	0 (0)	3 (17.6)	2 (22.2)	0 (0)
<b>Condición clínica asociada</b>						
Asintomático, n(%)	7 (7.1)	26 (57.8)	7(23.3)	3 (17.6)	0 (0)	3 (37.5)
Astenia, n(%)	7 (7.1)	7 (15.6)	2(6.7)	9 (52.9)	7 (77.8)	3 (37.5)
Dolores musculares, n(%)	9 (9.1)	17 (37.8)	13(43.3)	11 (64.7)	6 (66.7)	2 (25)
Precordalgia, n(%)	79 (79.8)	1 (2.2)	0(0)	0 (0)	0 (0)	3 (37.5)
Intolerancia al ejercicio, n(%)	8 (8.1)	3 (6.7)	3(10)	5 (29.4)	0 (0)	0 (0)
Fiebre, n(%)	1 (1)	3 (6.7)	1(3.3)	1 (5.9)	6 (66.7)	0 (0)
Ejercicio en las 48 Hrs previas, n(%)	2 (2)	2 (4.4)	0(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

CK: Creatin fosfoquinasa

Al comparar las características de los pacientes con hiperCKemia de causa isquémica respecto a las producidas por otras causas, fueron más frecuentes en pacientes de sexo masculino (78/99[78.8%] vs 103/155[66.5%],  $p=0.03$ ), mayores de 50 años (88/99[88.9%] vs 101/155[65.2%],  $p<0.001$ ), tabaquistas(37/99[37.4%] vs 19/155[12.3%],  $p<0.01$ ) y se manifestaron más frecuentemente con precordalgia (79/99[79.8%] vs 20[20.2%],  $p<0.001$ ). De este grupo 85 pacientes (85.85%) presentaron cardiopatía isquémica y 14(14.14%) isquemia de miembros inferiores.

Al compararse las hiperCKemias inducidas por drogas con las otras causas, se observó que las primeras se presentaron más frecuentemente en pacientes con antecedente de enfermedad renal crónica (9/45[20%] vs 18/209[8.6%],  $p=0.025$ ) y en no tabaquistas(41/45[91.1%] vs 157/209[75.1%],  $p=0.019$ ). La mayoría fueron asintomáticos (26/45[57.8%] vs 32/209[15.3%],  $p<0.001$ ) y

con valores de CK entre 285 y 999 UI/mL(36/45[80%] vs 118/209[56.5%],  $p=0.003$ ). Al comparar las características de los casos de hiperCKemia inducida por estatinas(31 casos) respecto a las otras causas de hiperCKemia, fueron más frecuentes en pacientes diabéticos(21/31[38.7%] vs 40/223[17.9%],  $p=0.007$ ), con enfermedad renal crónica (7/31[22.6%] vs 20/223[9%],  $p=0.02$ ), de manera asintomática (20/31[64,5%] vs 38/223[17%],  $p=0.001$ ) y sin asociarse a daño renal agudo (0/31[0%] vs 45/223[20.2%],  $p=0.006$ ) (**Tabla 4**). Otras drogas que se asociaron a hiperCKemia en el presente estudio fueron corticosteroides(1), gemfibrozil(2), fenofibrato(2), zidovudina(2), consumo combinado de efavirenz, emtricitabina y tenofovir(1), cocaína(1), sunitinib(1), levomepromazina(1) y Isotretinoína(1). Se observó además un caso de síndrome neuroléptico maligno por haloperidol y uno de síndrome serotoninérgico por citalopram.

**Tabla N°4: Comparación de pacientes con HiperCKemia secundaria a uso de estatinas respecto al resto de causas de hiperCKemia.**

Características	HiperCKemia secundaria a estatinas N= 31	Otras causas de hiperCKemias N= 223	p
Sexo masculino, n(%)	26 (83.9)	155 (69.5)	0.098
Edad>50 años	25 (80.6)	164 (73.5)	0.39
<b>Comorbilidades asociadas</b>			
Daño renal agudo, n(%)	0 (0)	45 (20.2)	0.006
Tabaquismo, n(%)	3 (9.7)	53 (23.8)	0.076
Diabetes mellitus, n(%)	12 (38.7)	40 (17.9)	0.007
Hipotiroidismo, n(%)	0 (0)	6 (2.6)	0.5
Enfermedad renal crónica, n(%)	7 (22.6)	20 (9)	0.021
<b>Valores de CK en U/L</b>			
285-999, n(%)	27 (87.1)	127 (57)	0.001
1000-2999, n(%)	4 (12.9)	48 (21.5)	0.265
3000-5999, n(%)	0 (0)	26 (11.7)	0.053
6000-8999, n(%)	0 (0)	7 (3.1)	1
>9000, n(%)	0 (0)	15 (6.7)	0,23
<b>Condición clínica asociada</b>			
Asintomático, n(%)	20 (64.5)	38 (17)	0.001
Astenia, n(%)	3 (9.7)	48 (21.5)	0.12
Dolores musculares, n(%)	12 (38.7)	62 (27.8)	0.21
Precordalgia, n(%)	1 (3.2)	83 (37.2)	0.001
Intolerancia al ejercicio, n(%)	2 (6.5)	29 (13)	0.29
Fiebre, n(%)	0 (0)	17 (7.6)	0.11
Ejercicio en las 48 Hrs previas, n(%)	2 (6.5)	18 (8.1)	0.75
Traumatismo	0 (60)	33 (14.8)	0.022

CK: Creatin fosfokinasa

Se identificaron 17 pacientes (6.7%) con hiperCKemia secundaria a miopatías inflamatorias, las cuales al compararse con las otras causas de hiperCKemia fueron más frecuentes en pacientes de sexo femenino (11/17[64.7%] vs 62/237[26.2%],  $p=0.001$ ), y se presentaron más frecuentemente con astenia (9/17[52.9%] vs 42/237[17.7%],  $p=0.001$ ), dolores musculares (11/17[64.7%] vs 63/237[26.6%],  $p=0.001$ ) y no presentaron daño renal agudo inicial (0/17[0%] vs 45/237[19%],  $p=0.048$ ). Dentro de este grupo se encontraron 9 casos de polimiositis, 2 de dermatomiositis, 2 de síndrome de Sjögren, 1 de síndrome de superposición, 1 de miocarditis por lupus eritematoso sistémico, 1 de artritis reumatoidea y 1 de esclerodermia.

Se observaron 14 (5.5%) casos de hiperCKemia inducida por ejercicio, los cuales ocurrieron principalmente en menores de 50 años (13/14[92.9%] vs 52/240[21.7%],  $p=0.001$ ), presentaron como principal síntoma la intolerancia al ejercicio (5/14[35.7%] vs 26/240[10.8%],  $p=0.006$ ), y se asociaron a niveles elevados de CK mayores a 9000 U/L (4/14[28.6%] vs 11/240[4.6%],  $p=0.001$ ) al compararse con las otras causas de hiperCKemia.

Se observaron 9 (3.5%) pacientes con miopatías infecciosas, que fueron 5 secundarias a infecciones virales (4 casos por virus Influenza y 1 caso por virus de hepatitis C) y 4 casos de infecciones bacterianas. No se detectaron infecciones parasitarias. Al comparar con las otras causas de hiperCKemia, sus principales manifestaciones fueron la astenia (7/9[77.8%] vs 44/245[18%],  $p=0,001$ ), fiebre (6/9[66,7%] vs 11/245[4,5%],  $p=0,001$ ) y mialgias (6/9[66,7%] vs 68/245[27,8%],  $p=0,012$ ).

Se registraron 8 pacientes (3.1%) en los cuales no se pudo identificar la causa de la hiperCKemia. Cabe destacar que solamente a uno de ellos se le realizó electromiograma, el cual no arrojó resultados patológicos, y a ninguno se le tomó biopsia muscular ni se le solicitó resonancia magnética en el periodo estudiado. Asimismo, no se le realizó panel bioquímico de detección de anticuerpos para miopatías inflamatorias idiopáticas (Mi-2, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ y Ro-52) por falta de disponibilidad, pero no presentaban características clínicas ni por métodos complementarios que sean sugestivas de miopatías inflamatorias.

## DISCUSIÓN

Durante el período de estudio se identificaron 254 episodios de hiperCKemia, que ocurrieron en su mayoría en pacientes de sexo masculino y mayores de 50 años de edad. La causa más frecuente de hiperCKemia ha sido la miopatía isquémica y secundarias a drogas, que son consideradas de las importantes causas de hiperCKemia en otros estudios<sup>(11)</sup>.

Las comorbilidades más frecuentemente observadas en pacientes con hiperCKemia fueron tabaquismo, diabetes e hipotiroidismo. Se destaca que las primeras dos constituyen factores de riesgo

conocidos para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, que estarían relacionada con la primera y segunda causa de hiperCKemia observada, que son la causa isquémica y el consumo de drogas hipolipemiantes. Si bien el hipotiroidismo es una de las tres comorbilidades más frecuentes en los pacientes con hiperCKemia, no se le ha atribuido a esta por sí sola como causa de elevación de CK en nuestro estudio<sup>(3)</sup>.

El hecho de que las miopatías isquémicas constituyeron la principal causa de hiperCKemia (39%), podría estar relacionado con la elevada frecuencia de dicha patología a nivel mundial, donde las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas representan la principal causa de muerte por enfermedades crónicas no transmisibles<sup>(12)</sup>. Otros estudios que han valorado la causas de hiperCKemia en pacientes hospitalizados también han identificado a las miopatías isquémicas como su principal causa, con frecuencias similares a la nuestra<sup>(11)</sup>. En este grupo, las comorbilidades asociadas a los pacientes fueron justamente aquellos que son reconocidos como factores de riesgo clásicos de las enfermedades cardiovasculares como sexo masculino, edad mayor a 50 años y tabaquismo<sup>(13)</sup>.

Por otro lado, se destaca que la segunda causa de hiperCKemia fue la secundaria a consumo de drogas (17%). En otras series, la hiperCKemia secundaria a drogas es variable entre 11 y 63%<sup>(14-16)</sup>. Al igual que otras bibliografías en nuestro estudio observamos que las drogas más frecuentemente involucradas son las hipolipemiantes, principalmente las estatinas, pero la frecuencia de hiperCKemia asociada a otras drogas fue mucho menor, como en el caso de asociadas a consumo de antirretrovirales (reportada en 14.3%)<sup>(7,17)</sup>. Esto podría deberse a las características de las poblaciones estudiadas y que tal vez la proporción de pacientes en nuestra población que estuvieron bajo tratamiento con antirretrovirales u otras drogas miotóxicas fuese mucho menor que las otras series descritas. Dentro de las comorbilidades más frecuentemente asociadas a este tipo de hiperCKemia se destacaron la enfermedad renal crónica, que podría estar asociada a disminución del depuramiento de las drogas<sup>(17)</sup>. Al igual que lo reportado en otros estudios, la mayoría se presentaron de manera asintomática o con mialgias<sup>(18)</sup>. Hay que destacar que generalmente los síntomas musculares comienzan dentro de los primeros 6 meses de iniciado el tratamiento y que elevaciones asintomáticas de CK asociadas al uso de estatinas, generalmente menores a 10 veces del valor normal, son detectadas incidentalmente<sup>(18)</sup>. Es importante destacar que en no se ha podido realizar a lo largo del presente estudio la detección de la presencia de anticuerpos contra la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa en dichos pacientes.

Las estatinas fueron las principales drogas asociadas a hiperCKemia, observándose 31 episodios. Según algunos estudios éstas representan cerca del 46% de las drogas responsables de hiperCKemia<sup>(7)</sup>. La mayoría de los pacientes presentaron valores de CK menores a 1000 U/L y fueron asintomáticos, teniendo en cuenta que no se recomienda la medición rutinaria de la enzima en estas circunstancias<sup>(7,17)</sup>.

Cabe mencionar que se observaron 1 caso de síndrome serotoninérgico y un caso de síndrome neuroléptico maligno, patologías cuya frecuencia es difícil de evaluar y generalmente se asocian a casos de sobredosis de psicofármacos<sup>(19-21)</sup>. Destacamos que nuestra institución no posee un área de internación psiquiátrica, lo cual podría de alguna manera condicionar la frecuencia de dicha patología<sup>(22)</sup>.

En lo que respecta a las miopatías inflamatorias, se observaron 17 casos (6.7%), teniendo en cuenta que estas constituyen en conjunto enfermedades raras con una incidencia aproximada de 1 caso cada 100000 individuos<sup>(23)</sup>. Se presentaron principalmente en pacientes de sexo femenino, al igual que lo referido en la bibliografía<sup>(23)</sup>. A diferencia de otros estudios, donde la frecuencia de polimiositis ha sido baja (cerca al 2%), observamos que la misma representó el 52% de las miopatías inflamatorias<sup>(23)</sup>.

Entre las hiperCKemias inducidas por ejercicio, la frecuencia de desarrollo de CK más elevadas de 9000U/L fue mayor respecto al resto de las otras causas de hiperCKemia<sup>(24)</sup>. En estos casos, generalmente la elevación de CK alcanza su pico en 1 a 4 días y retorna a niveles normales en 3 a 8 días, observándose mayores

incrementos en personas que no se encuentran habituadas a entrenar luego de realizar un esfuerzo físico importante<sup>(24)</sup>.

Las causas infecciosas se observaron en 9 pacientes (3.5%), siendo principalmente secundarias a infecciones virales y bacterianas y sus principales manifestaciones fueron las mialgias y la fiebre elevada, al igual que lo referido en otros estudios<sup>(3)</sup>. Si bien las patologías endocrinológicas se asocian frecuentemente al desarrollo de hiperCKemia, principalmente el hipotiroidismo, en nuestro estudio observamos una frecuencia baja de dichas patologías<sup>(1)</sup>.

Sólo se observaron 8 casos en los cuales no se pudo determinar el origen de la hiperCKemia. Sin embargo, en dichos casos sólo se realizaron estudios complementarios en la búsqueda de su etiología en 1 de ellos, por lo que no podría catalogarse como hiperCKemia idiopática, constituyendo un limitante para la discusión de dicha causa de hiperCKemia.

Entre los estudios complementarios realizados cabe destacar que la electromiografía fue realizada a un pequeño grupo de pacientes (3.9%), observándose resultados normales en el 60%, valores similares a lo reportado en otros reportes cuyo margen varía entre 5-73%, siendo su sensibilidad del 68.7% y su especificidad del 53.8%<sup>(26)</sup>. Se realizó biopsia muscular en sólo 12 pacientes (4.7%), permitiendo una aproximación diagnóstica en el 83%, también con un rédito diagnóstico mayor a lo reportado en otros estudios, donde es cercano al 25%<sup>(26)</sup>. Probablemente el mayor rédito diagnóstico ha sido debido a la selección de los pacientes a realizar la biopsia, y a la baja cantidad de pacientes reportados como hiperCKemia sin causa aparente en los cuales no se realizó biopsia muscular. El mayor rédito de la biopsia se ha observado en pacientes con niveles mayores a 5 veces el límite superior normal de CK y con edades de presentación en menores de 25 años<sup>(26)</sup>.

Entre las limitaciones del presente estudio, se encuentra el hecho de que se trata de un análisis retrospectivo de pacientes con hiperCKemia, pero el hecho de poseer registros completos de los datos clínicos y analíticos en las historias clínicas electrónicas de los pacientes ha permitido acceder a gran cantidad de información de los mismos. Asimismo, la ausencia de área de internación para patologías psiquiátricas en los dos centros donde se ha realizado el estudio podría llegar a influir en la infraestimación de los casos de hiperCKemia secundaria a psicofármacos. Por otro lado, a nuestro conocimiento no existen estudios que hayan valorado la frecuencia de pacientes con hiperCKemia en nuestro medio, pudiendo constituir un punto de partida para el mayor conocimiento de la prevalencia de estas entidades.

Como conclusión se observaron 254 casos de hiperCKemia en dos hospitales de tercer nivel durante un período de 32 meses, siendo sus principales causas de origen isquémico y secundario a consumo de fármacos, especialmente por estatinas. Las primeras se caracterizaron por ocurrir principalmente en pacientes masculinos, de edad mayor a 50 años y antecedente de tabaquismo. En sólo el 3.1% de los casos no se arribó al diagnóstico final.

### Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad del trabajo es exclusivamente de quienes colaboraron en la elaboración del mismo.

### Conflicto de interés:

Ninguno.

### Fuentes de apoyo:

La presente investigación no contó con fuentes de financiación

### Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

### Cesión de derechos:

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

**Contribución de los autores:**

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Venance SL. Approach to the Patient With HyperCKemia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1803-1814. doi: 10.1212/01.CON.0000511069.68640.39.
- D'Ottavio GE, Parodi R, Montero JE, Egri N, Carlson D, Greca A. Creatinfosfoquinasa y su aplicación clínica. *Anuario Fundación Dr JR Villavicencio* 2008;16:156-159.
- Chawla J. Stepwise approach to myopathy in systemic disease. *Front Neurol*. 2011 Aug 5;2:49. doi: 10.3389/fneur.2011.00049.
- Fischbach FT, Dunning MB. *A manual of laboratory and diagnostic tests*: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- Morandi L, Angelini C, Prella A, Pini A, Grassi B, Bernardi G, Politano L, Bruno C, De Grandis D, Cudia P, Citterio A. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm. *Neurol Sci*. 2006 Nov;27(5):303-11. doi: 10.1007/s10072-006-0701-0.
- Earle N, Bevilacqua JA. Distrofias musculares en el paciente adulto. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2018;29(6):599-610. doi: 10.1016/j.rmcl.2018.08.006
- Dugué A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Tournamille JF, Sailler L, Dedieu G, Salvayre R, Thouvenot JP, Massip P, Montastruc JL. Detection and incidence of muscular adverse drug reactions: a prospective analysis from laboratory signals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004 Jun;60(4):285-92. doi: 10.1007/s00228-004-0760-1.
- Parra AV, Fernández DC, Latorre JM, Díaz JG. Protocolo diagnóstico de la hiperCKemia persistente. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2016;12(19):1116-1120. doi: 10.1016/j.med.2016.09.024
- Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ, Hilton-Jones D; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hyperCKemia. *Eur J Neurol*. 2010 Jun 1;17(6):767-73. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03012.x.
- Khawaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84. doi: 10.1159/000339789.
- Amir KA, Chen SX, Bobba RK, Arsur EL. Elevation of serum creatine phosphokinase in hospitalized patients. *Am J Med Sci*. 2009 Nov;338(5):353-6. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181b1226a.
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 22;76(25):2982-3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2021 Apr 20;77(15):1958-1959.
- Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Normatizaciones y Consensos. Consenso de Prevención Cardiovascular. *Rev Argent Cardiol* 2012;80(Supl 2):1-127.
- Pfeffer MA, Keech A, Sacks FM, Cobbe SM, Tonkin A, Byington RP, Davis BR, Friedman CP, Braunwald E. Safety and tolerability of pravastatin in long-term clinical trials: prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*. 2002 May 21;105(20):2341-6. doi: 10.1161/01.cir.0000017634.00171.24.
- Prisant LM, Downton M, Watkins LO, Schnaper H, Bradford RH, Chremos AN, Langendörfer A. Efficacy and tolerability of lovastatin in 459 African-Americans with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1996 Aug 15;78(4):420-4. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00330-x.
- Hamilton-Craig I. Statin-associated myopathy. *Med J Aust*. 2001 Nov 5;175(9):486-9. doi: 10.5694/j.1326-5377.2001.tb143683.x.
- Baer AN, Wortmann RL. Myotoxicity associated with lipid-lowering drugs. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Jan;19(1):67-73. doi: 10.1097/BOR.0b013e328010c559.
- Kuncl RW. Agents and mechanisms of toxic myopathy. *Curr Opin Neurol*. 2009 Oct;22(5):506-15. doi: 10.1097/WCO.0b013e32833045a0.
- Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1112-20. doi: 10.1056/NEJMra041867. Erratum in: *N Engl J Med*. 2007 Jun 7;356(23):2437. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Oct 22;361(17):1714.
- Mason PJ, Morris VA, Balcezak TJ. Serotonin syndrome. Presentation of 2 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2000 Jul;79(4):201-9. doi: 10.1097/00005792-200007000-00001.
- Velamoor VR. Neuroleptic malignant syndrome. Recognition, prevention and management. *Drug Saf*. 1998 Jul;19(1):73-82. doi: 10.2165/00002018-199819010-00006.
- Manero Marcén E, Malo Ocejo P, Uriarte Uriarte JJ, Pinilla Tubet E. Estudio de la creatinfosfoquinasa en una población psiquiátrica hospitalaria [Creatine phosphokinase in a hospitalized psychiatric population]. *Arch Neurobiol (Madr)*. 1992 Sep-Oct;55(5):235-40.
- Bevilacqua JA, Earle N. Miopatías inflamatorias. *Revista Médica Clínica Las Condes* 2018;29(6):611-621. doi: 10.1016/j.rmcl.2018.09.002.
- Young P, Quintana JJ, Pardal A, Bruetman JE, Finn BC, Reisin RC. Enfoque del paciente con hiperckemia persistente. *Fronteras en Medicina* 2014;9(3):71-82. doi: 10.31954/RFEM/2014003/0071-0082
- Moghadam-Kia S, Oddis CV, Aggarwal R. Approach to asymptomatic creatine kinase elevation. *Cleve Clin J Med*. 2016 Jan;83(1):37-42. doi: 10.3949/ccjm.83a.14120.
- Silvestri NJ, Wolfe GI. Asymptomatic/pauci-symptomatic creatine kinase elevations (hyperckemia). *Muscle Nerve*. 2013 Jun;47(6):805-15. doi: 10.1002/mus.23755.