

# Creatinfosfoquinasa y su aplicación clínica

Guillermo E. D'Ottavio; Roberto Parodi; Joaquín E. Montero; Natalia Egri; Damián Carlson; Alcides Greca

1° Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario  
Servicio de Clínica Médica. Hospital Provincial del Centenario  
Rosario, Argentina  
rparodi@clinica-unr.org

## Resumen

La creatinfosfoquinasa es una enzima que se encuentra en concentraciones elevadas en el tejido muscular tanto esquelético como cardíaco y en menor concentración en otros tejidos. Se puede dividir en tres isoenzimas: MM, MB, y BB, y se la emplea tanto en el diagnóstico de infarto agudo de miocardio cuanto a modo de medida confiable de enfermedades inflamatorias musculares. Varias condiciones fisiológicas pueden aumentar la creatinfosfoquinasa sérica, de igual modo que determinadas patologías sistémicas. En primer lugar, corresponde considerar si este hallazgo de laboratorio se halla acompañado de síntomas como las mialgias, que nos orienten hacia una patología en particular. En segundo término, cabe descartar drogas que puedan estar modificando los niveles séricos de creatinfosfoquinasa. En pacientes asintomáticos con creatinfosfoquinasa elevada sin causa aparente resulta prudente controles periódicos que permitan descartar otras patologías. La asociación de miopatía con el uso de estatinas requiere vigilancia para no suspender inadecuadamente una droga con múltiples beneficios. La medición de la creatinfosfoquinasa es una determinación de laboratorio inespecífica pero sumamente útil para el diagnóstico y el seguimiento de miopatías. El problema surge con pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos en quienes la creatinfosfoquinasa adquiere valor para determinar las conductas a seguir en el intento por arribar al diagnóstico.

**Palabras clave:** creatinfosfoquinasa, mialgias, estatinas.

## Introducción

La creatinfosfoquinasa (CPK) es una enzima citoplasmática que cataliza la transferencia de un fosfato de alta energía desde el fosfato de creatina, principal depósito de almacenamiento energético en el músculo en reposo, a la adenosina difosfato. De tal manera, produce trifosfato de adenosina para su empleo por los miocitos.

Si bien se halla en altas concentraciones en el tejido muscular esquelético y cardíaco, se la encuentra igualmente, aunque en menores concentraciones, en el cerebro y otros órganos.

Se puede dividir en 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.

## Abstract

*Creatinphosphokinase is an enzyme located at high concentration in skeletal and cardiac muscle tissue and at lower concentration in other sites. Three isoenzymes are recognized: MM, MB and BB; the creatinphosphokinase is used for the myocardial infarction diagnosis as well as for inflammatory muscle diseases. Several physiological conditions and systemic diseases may increase serum concentration. At first, the clinician should consider if myalgia is present as a marker of muscle involvement. Besides, drugs can modify enzymatic serum levels. In asymptomatic patients with high creatinphosphokinase of unknown origin close follow up is recommended. The association of myopathy with statins requires clinical control so as not to withdraw a very beneficial medication. Creatinphosphokinase measurement is not specific but it is still very useful for the diagnosis and follow up of muscle diseases.*

**Key Words:** Creatinphosphokinase, myalgia, statins

CPK-MM es la isoenzima que constituye casi todas las enzimas circulantes en personas sanas.

La CPK se utiliza en el diagnóstico de infarto agudo de miocardio y como medida confiable de enfermedades esqueléticas e inflamatorias del músculo. Los niveles de CPK también pueden ayudar al reconocimiento de distrofia muscular incluso antes de que aparezcan síntomas clínicos.

Varias condiciones fisiológicas van acompañadas de cambios en la concentración sérica de CPK. Los niveles también varían entre individuos normales y tal variación persiste luego de la corrección con la masa muscular y talla. La razón de estas diferencias sistemáticas es desconocida aunque probablemente corresponda a factores genéticos. Los afroamericanos presentan niveles más altos de CPK. Los valores de referencia en hombres son hasta 174 U/L y en mujeres hasta 140 U/L (1)



Elevaciones transitorias de los niveles de CPK resultan comunes luego de injurias musculares reversibles como traumas (inclusive inyecciones intramusculares), realización de ejercicios vigorosos (después de ellos el valor puede persistir elevado hasta 7 días) o aun en calambres musculares.

Asimismo, puede aumentar en varias condiciones sistémicas, incluidas infecciones virales, enfermedades del tejido conectivo, alteraciones hidroelectrolíticas y trastornos tiroideos. También en enfermedad celíaca, condición frecuentemente subdiagnosticada (2).

El aumento de la CPK en plasma es inespecífico y podemos verlo en múltiples patologías (Tabla Nº 1). Su elevación puede conducir a un diagnóstico incierto cuando se acompaña de una manifestación levemente sintomática o asintomática.

Lo primero a tener en cuenta es si este hallazgo de laboratorio se acompaña de síntomas que nos orienten a una patología en particular y, en segundo lugar, descartar aquellas drogas que puedan estar elevando sus niveles séricos. En pacientes asintomáticos, con CPK alta sin causa aparente, resulta prudente realizar un seguimiento capaz de descartar otras patologías (3).

### CPK y mialgias

Los dolores musculares son comunes en los individuos normales. Dado que algunos casos de mialgia se asocian a miopatías específicas son necesarios datos de laboratorio que ayuden a seleccionar quienes requerirán más estudios. Las pruebas de *screening* de miopatías incluyen CPK y velocidad de eritrosedimentación (VES), que han demostrado ser

altamente específicos (81% y 93% respectivamente) para miopatías (4). La eritrosedimentación, aunque menos sensible que la CPK para el diagnóstico de miopatías, es útil para evaluar causas de mialgias que no cursan con elevación de CPK como la polimialgia reumática.

La aldolasa, presente en el músculo esquelético, hígado y eritrocitos, no se considera una buena prueba para la detección de miopatía ya que esta enzima no es fácilmente liberada en lesiones musculares y, a menudo, se halla técnicamente comprometida por hemólisis de la muestra sérica. Sin embargo, aproximadamente el 10% de las miopatías inflamatorias activas pueden tener elevación de aldolasa con CPK normal (3).

Si las pruebas de *screening* séricas resultan anormales corresponde continuar la investigación con electromiografía (EMG) y eventualmente con biopsia muscular (sensibilidad para diagnóstico de miopatía: 81%).

Otro estudio a considerar es la determinación de tirofina (TSH) sérica dada la frecuente asociación con hipotiroidismo.

### CPK y empleo de fármacos

Varios fármacos pueden elevar el valor sérico de CPK. Un estudio demostró que de 171 casos, las drogas más frecuentemente involucradas fueron: estatinas (46.4%), fibratos (14.3%), antirretrovirales (14.3%), antagonistas del receptor de angiotensina (10.5%), inmunosupresores (7.1%) e hidroxiquina (7.1%) (5).

**Tabla 1:** Causas de aumento de CPK

Infarto de miocardio	Miocarditis	Pericarditis
Enf. cerebrovascular aguda	Esclerosis lateral amiotrófica	Convulsiones
Shock hipovolémico	Postquirúrgico	Biopsia muscular
Hipertermia maligna	Delirium tremens	Psicosis aguda
Electrocusión	Electromiografía	Cardioversión eléctrica
Síndrome de Reyé	Últimas semanas de embarazo	Posparto
Hipotiroidismo	Neoplasias gastrointestinales	Neoplasias genitourinarias
Miopatías congénitas	Distrofia muscular	Miositis por cuerpos de inclusión
Síndrome de aplastamiento	Rabdomiólisis	Politraumatismo
Miositis infecciosa	Shock tóxico	Sepsis
Intoxicación con Monóxido de carbono	Cocaína	Alcoholismo crónico
Hipotermia	Fiebre con escalofríos	Ejercicio vigoroso
Inyecciones IM	Dermatomiositis/Polimiositis	Enfermedad celíaca
Embolia pulmonar	Neumonía	Crisis asmática
Hipokalemia	Hipofosfatemia	Insuficiencia renal crónica
Vasculitis	Sarcoidosis	Síndrome eosinófilico
Medicamentos	Tirotoxicosis	Parálisis periódica familiar

Otras medicaciones capaces de aumentar los niveles de CPK son: clozapina, isotretinoína, colchicina, penicilamina, fenitoína y beta bloqueantes (particularmente los que presentan actividad simpaticomimética intrínseca). En estos casos, la manifestación es clínicamente variable y puede oscilar desde formas asintomáticas hasta sintomáticas (mialgias leves y aún rhabdomiólisis). La rhabdomiólisis es un síndrome caracterizado por mialgias y debilidad generalizada, asociado a una elevación aguda de CPK 10 veces por sobre su valor normal y usualmente acompañado de mioglobinuria e insuficiencia renal aguda.

La determinación de CPK en pacientes asintomáticos no está indicado, más allá de que un valor basal puede ser útil en caso de un posterior compromiso muscular.

A su vez, a pesar de que la mayoría de las medicaciones hipolipemiantes se asocian con enfermedades musculares, las estatinas son las más vinculadas con miopatías (6). La estatinas, inhibidoras de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa, constituyen la droga de primera elección para la reducción del colesterol LDL; empero, el temor a efectos adversos, incluido la miopatía por hipolipemiantes, ha llevado a monitoreos amplios en pacientes asintomáticos o a la suspensión inadecuada de una medicación necesaria. El uso exclusivo de estos fármacos hipolipemiantes raramente producen daño muscular: mialgias (2 al 22 %), miositis (0,5%) y rhabdomiólisis (menos del 0.1%). (7) Los síntomas musculares habitualmente comienzan luego de semanas o meses de iniciado el tratamiento. Dos tercios de los afectados presentan síntomas dentro de los primeros 6 meses. Las mialgias pueden cursar con o sin elevación de CPK. Asimismo, elevaciones asintomáticas de CPK asociadas al uso de estatinas, generalmente menores a 10 veces del valor normal son detectadas incidentalmente (8). El mecanismo de injuria no está del todo aclarado si bien una hipótesis postula que las estatinas inestabilizarían las membranas de los miocitos por reducción de su colesterol (9). Se recomienda empezar el uso de estatinas a bajas dosis indicando la menor de ellas que logre controlar los valores de colesterol, especialmente si aquéllas se combinan con el uso de medicamentos capaces de afectar el metabolismo hepático (ciclosporina, azoles, macrólidos, antihistamínicos, verapamil, diltiazem, amiodarona, fibratos, inhibidores de proteasa, fluoxetina, warfarina, digoxina). En particular, se ha relacionado la producción de miopatía con el empleo conjunto de simvastatina o lovastatina con gemfibrozil o ciclosporina. Además, procede señalar la necesidad de su administración cautelosa en grupos de alto riesgo como ancianos y pacientes con insuficiencia renal, enfermedades hepáticas, alcoholismo e hipotiroidismo. El riesgo de miopatía parece ser menor con pravastatina (menos del 0,1%) posiblemente por su hidrofilia y menor penetración muscular. Además, en vista de su metabolismo por una vía diferente a la citocromo P450

es recomendada para la utilización con otros fármacos que interfieren con el metabolismo de las estatinas (10). La asociación con fibratos para formas mixtas de dislipidemia obliga a un estricto control de interacciones siendo aconsejable utilizar fluvastatina o pravastatina, ya que ambas transitan otras vías metabólicas. Se recomienda reemplazar el gemfibrozil por fenofibrato o bezafibrato por hallarse éstos menos asociados con trastornos musculares. A su vez se puede atenuar la posibilidad de interacciones metabólicas administrando las estatinas por la noche y los fibratos por la mañana (11). Durante el uso de estatinas, la determinación de CPK debe realizarse en caso de mialgias y considerar su interrupción o disminución de dosis si éstas progresan o los niveles de CPK superan 10 veces el valor normal (12). La mejoría al discontinuar el tratamiento se aprecia en unos días o semanas aunque en ocasiones el plazo puede ser más prolongado. Una comunicación indica que la CPK retornó a valores normales luego de 12 días pero la debilidad persistió en promedio por dos o tres meses (13). De persistir la sintomatología más allá de dos meses de suspendida la droga, resulta pertinente valorar otras causas.

#### **CPK y su aumento en cuadros asintomáticos**

Elevaciones moderadas de CPK se encuentran frecuentemente en estudios de rutina o en la evaluación de cardiopatía isquémica.

Se recomienda en pacientes asintomáticos con CPK elevada, luego de excluir desordenes cardíacos y familiares, tener en cuenta edad, sexo, raza; determinar práctica reciente de deportes o ejercicios extremos, traumas o convulsiones, fiebre con escalofríos, inyecciones intramusculares repetidas, disfunciones tiroideas, enfermedad celíaca, patologías del tejido conectivo, neoplasias, miositis viral y uso de fármacos.

Si descartadas estas causas, los niveles de CPK persisten altos, se continúa con la realización de una electromiografía (EMG). De ser ésta normal y de no presentar el paciente síntomas significativos se lo controla en el tiempo; en cambio, de resultar anormal la EMG, debe procederse a efectuar una biopsia muscular (2) Raramente una elevación asintomática de la CPK puede estar señalando la fase temprana de una distrofia muscular.

#### **Conclusiones**

La medición de la CPK es una determinación de laboratorio inespecífica aunque sumamente útil para el diagnóstico y seguimiento de miopatías. El problema surge con pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos en quienes la CPK cobra más valor para determinar las conductas a seguir para arribar al diagnóstico.

La asociación de miopatía con el uso de estatinas, tan ampliamente utilizadas, requiere control para no suspender inadecuadamente una droga con múltiples beneficios.



## Bibliografía

- 1 Fischbach "A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests" 7th ed, Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins. 2003.
- 2 Morandi L, Angelini C, Prella A et al. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm. *Neurological Sciences* 2006; 27:303-311.
- 3 Miller ML. Muscle enzymes in the evaluation of neuromuscular diseases. *UpToDate Ver. 16, 2; May 2008*
- 4 Mills KR, Edwards RH. Investigative strategies for muscle pain. *J Neurol Sci* 1983; 58:73-78.
- 5 Dugue A, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M et al. Detection and incidence of muscular adverse drug reactions: a prospective analysis from laboratory signals. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60:285-292.
- 6 Miller ML, Rosenson RS. Muscle injury associated with lipid lowering drugs. *UpToDate Ver. 16, 2; May 2008*.
- 7 Graham DJ, Staffa JA, Shatin D et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA*. 2004; 292:2585-2590.
- 8 Kashani A, Phillips CO, Foody JM et al. Risks Associated With Statin Therapy: A Systematic Overview of Randomized Clinical Trials. *Circulation* 2006 114(25):2788-2797.
- 9 Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003; 289:1681-1690.
- 10 Miller ML, Rosenson RS. Muscle injury associated with lipid lowering drugs. *UpToDate Ver. 16, 2; May 2008*.
- 11 Filippini F. Dislipidemias y aterosclerosis. En: Battagliotti C, Greca A. *Terapéutica Clínica 1ra Edición*. Rosario. Editorial Corpus, 2005
- 12 Pasternak RC, Smith SC Jr., Bairey-Merz CN et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Stroke*. 2002; 33:2337-2341.
- 13 Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, et al. Outcomes in 45 patients with statin-associated myopathy. *Arch Intern Med* 2005; 165:2671-2676.