



HiperCKemia idiopática. Presentación de un caso y revisión bibliográfica

M.M.C. Michel Villatoro-Villar¹
M.M.C. Omar Eloy Muñoz-Monroy²
M.M.C. Isabel Mora-Mendoza³
M.M.C. Gildardo Agustín Garrido-Sánchez³
M.M.C. Mónica Alejandra Grimaldo-Muñoz⁴

¹ Residente de la especialidad de Medicina Interna.

² Especialista en Medicina interna y Reumatología.

³ Especialista adscrito al servicio de Patología.

⁴ Residente de la especialidad de Medicina Física y Rehabilitación.

Hospital Central Militar, México DF.

RESUMEN

Caso clínico: paciente masculino de 34 años de edad que acudió al servicio de Urgencias por síndrome febril de 72 horas de evolución, con mialgias en la región proximal de ambos miembros inferiores. Refirió que una semana antes había ingerido alcohol, sin llegar a la embriaguez, y medicamentos naturistas para bajar de peso. En la exploración física no se encontró debilidad muscular, solo dolor para la flexión de las extremidades inferiores y a la palpación profunda en ambos cuádriceps. Se reportó elevación de la creatina cinasa a 17,000 U/L. Se decidió hospitalizarlo para administrarle hidratación parenteral, alcalinizar la orina y realizarle estudios complementarios que permitieran establecer la causa de la fiebre. La biopsia de músculo se reportó normal. El perfil viral resultó positivo para virus de herpes simple tipo 1 y 2 (IgM). La elevación de la creatina cinasa se asoció con la ingesta de alcohol, consumo de medicamentos naturistas y la probable infección viral. Durante su hospitalización se trató con hidratación intensiva y control hidroelectrolítico, con mejoría clínica por lo que se dio de alta sin complicaciones.

Seis meses después del alta hospitalaria experimentó los mismos síntomas, con mialgias de severa intensidad en ambos miembros inferiores, concentraciones de creatina cinasa de 211,610 U/L. Se hospitalizó con diagnóstico de hiperCKemia y se inició hidratación parenteral a altos flujos; el abordaje diagnóstico se complementó con nueva biopsia de músculo en la que se logró evidenciar infiltrado inflamatorio, compatible con polimiositis.

Los valores de creatina cinasa de este paciente son los más altos reportados en este nosocomio, de origen no traumático. A pesar del diagnóstico final, el paciente no experimentó debilidad muscular, lo que es relevante en virtud de que es una característica sobresaliente del cuadro clínico y de los criterios diagnósticos.

Este caso clínico deja la enseñanza de reconocer, primeramente, la hiperCKemia como un padecimiento global y multicausal que requiere atención médica inmediata con hidratación, vigilancia de la función renal y control hidroelectrolítico. Y, lo más importante, confirmar el diagnóstico con una biopsia de músculo del sitio de mayor inflamación para que la muestra sea representativa.

Palabras clave: rabdomiólisis, hiperCKemia, creatina cinasa, polimiositis.

Recibido: 9 de agosto 2015

Aceptado: 9 agosto 2015

Correspondencia:

M.M.C. Michel Villatoro Villar
michelvillatorovillar@gmail.com



Idiopathic hiperCKemia. Case report and review of the literature

ABSTRACT

A 34 years old male patient came to the emergency department with myalgias in the proximal area of inferior limbs, he started with symptoms 72 hrs. before his arrival. He said, he had been drinking alcohol the week before without reaching drunkenness and he took drugs to lose weight. The physical exploration did not show any muscle weakness, just pain with flexion movements from inferior limbs and a little pain with deep palpation on both quadriceps. The laboratory results with increase of creatine kinase of 17,000 U/L, for that reason the hospitalization was necessary with a parenteral hydration plan, urine alkalinization and complementary studies in order to find the etiology. A muscle biopsy was necessary and the result was reported normal, the viral profile for herpes virus type 1 and 2 (IgM) was positive. We thought that the creatine kinase elevation was related to the alcohol consume, drugs to lose weight and the probable viral infection. He was treated with hydration and electrolytic monitoring, with that actions the patient reached the clinical improvement and he had the opportunity to be discharged from the hospital.

Six months later, he had the same symptoms with severe myalgias in inferior limbs, the creatine kinase levels in that moment were of 211,610 U/L. He was admitted with the diagnosis of hiperCKemia, the parenteral hydration was started immediately, and was necessary to do a new biopsy, in which the result consisted on polymyotitis.

The creatine kinase level of this patient is one of the highest levels in the hospital, without traumatic etiology. It is important to consider that even though the diagnosis, the patient never had inferior limbs weakness, which is important to mention because is a characteristic of the clinical picture and diagnosis criteria of polymyositis.

We can learn from this patient that we need to recognized first of all the hiperCKemia, similar to a global identity with a lot of etiologies and we need to begin the medical treatment as soon as possible, focusing on rehydration, renal monitoring and electrolytic control, but the most important thing for the diagnosis is the muscle biopsy, and it is important to identify the best inflammation site, with the propose of the sample be representative.

Key words: Rhabdomyolysis, hiperCKemia, creatine kinase, polymyositis.

ANTECEDENTES

La creatina cinasa (*creatine kinase* en inglés) es una enzima que cataliza la transferencia

reversible de un grupo fosforil de MgATP a la creatina para producir fosfocreatina, molécula generadora de ATP. La creatina cinasa la identificó inicialmente Lohman en 1934. Existen

cuatro principales isoenzimas de creatina cinasa que se nombraron según los tejidos en donde se descubrieron. Hay dos formas citosólicas, una muscular y otra cerebral, que existen como dímeros en condiciones fisiológicas y bajo otras condiciones la creatina cinasa citosólica puede existir como heterodímero.¹

Las concentraciones elevadas de creatina cinasa se convierten en un dilema para los fisiólogos. En 1980 Rowland acuñó el término "hiperCKemia idiopática" para referirse a casos en los que no existe evidencia clínica o histopatológica de enfermedad neuromuscular, pero sí importantes asociaciones clínicas con: hipertermia maligna, lesión muscular, daño miocárdico, alteraciones autosómicas dominantes, distrofia muscular de Duchenne, en las que las concentraciones séricas elevadas de creatina cinasa se utilizan como marcador para el diagnóstico.^{2,3}

Se ha utilizado la expresión "hiperCKemia" en leves formas de rabdomiólisis o en casos de destrucción muscular intermitente o crónica. Los pacientes suelen tener pocos síntomas y no insuficiencia renal aguda.²

La rabdomiólisis consiste en la destrucción, disolución o desintegración del músculo estriado, con liberación de electrólitos, mioglobina, y otras proteínas sarcoplásmicas (creatina cinasa, aldolasa, deshidrogenasa láctica, alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa), lo que puede ocasionar daño renal agudo.^{2,3}

Las miopatías inflamatorias idiopáticas son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares adquiridas, caracterizadas por debilidad muscular e infiltrado inflamatorio en el músculo y son una causa importante de elevación de la creatina cinasa.⁴

El término polimiositis lo introdujo Wagner en 1863, el reconocimiento de polimiositis como

una entidad distinta se debe a Walton y Adams en 1958.⁵ La polimiositis y la dermatomiositis se definieron (estableciendo criterios) posteriormente en 1975 por Bohan y Peter.^{6,7} No fue sino hasta 1984 cuando las características histopatológicas fueron claramente establecidas por Arahata y Engel.⁸ En 1991 y 2003 Dalakas agregó los criterios diagnósticos en la biopsia de músculo a los demás criterios diagnósticos.^{9,10}

Caso clínico

Paciente masculino de la cuarta década de la vida con antecedente de dislipidemia de tipo hipertrigliceridemia, diagnosticada cuatro años previos a la valoración, recibió en aquella ocasión tratamiento con bezafibrato 200 mg al día, suspendió el tratamiento 4 meses después. Negó alergias, hemotransfusiones o toxicomanías. Refirió consumo ocasional de alcohol y el evento más reciente lo tuvo la semana previa al comienzo de los síntomas.

En su visita a un médico de primer contacto refirió dolor para la realización de actividades físicas en la región proximal de los miembros inferiores, presentó un pico febril mayor de 38 grados centígrados y tres evacuaciones diarreas sin sangre ni moco, por dicho cuadro clínico se pensó, como primera posibilidad, en infección por virus de hepatitis A, por lo que se solicitó el perfil viral de hepatitis, que fue negativo para infección por virus A, B y C, de igual forma se realizó ultrasonido hepático, mismo que se reportó sin alteraciones. Persistió con dolor muscular (en ambos cuádriceps) que imposibilitó la realización de actividades diarias, además de astenia y adinamia, aunque se encontraba sin fiebre. Por el cuadro clínico no claro se investigaron otros posibles diagnósticos diferenciales, se enviaron enzimas musculares, evidenciándose elevación importante de la creatina cinasa, hemoglobinuria, así como elevación de enzimas hepáticas, AST: 734 U/L y ALT: 219 U/L.



Ante el alto riesgo de lesión renal aguda, por la mioglobinuria y elevación de creatina cinasa, se hospitalizó para recibir hidratación parenteral y se inició la alcalinización de la orina con bicarbonato de sodio en infusión. Durante las primeras horas de estancia hospitalaria se obtuvo adecuada diuresis, el paciente presentó mejoría clínica, con buena respuesta al tratamiento.

Segundo día de hospitalización las enzimas hepáticas se normalizaron pero la creatina cinasa aumentó a 18,000 U/L y persistía con dolor muscular, por lo anterior se le realizó biopsia de músculo, que se reportó normal. (Figura 1)

Ante la elevación significativa de creatina cinasa, fue necesario complementar los estudios, básicamente para descartar enfermedades infecciosas, autoinmunes e infiltrativas.

Para el tercer día se logró la disminución de la creatina cinasa a 1,0392 U/L, las enzimas hepáticas disminuyeron AST: 148 U/L y ALT: 174 U/L. Se obtuvo el perfil viral en donde se reportó positivo con anticuerpos IgM para virus del herpes tipo 1 y 2.

Durante su quinto día de hospitalización, la creatina cinasa se encontraba dentro de parámetros normales, por lo que se decidió su egreso hospitalario por mejoría clínica.

Se concluyó que la elevación de la creatina cinasa tenía un origen multicausal, debido al alcoholismo, los medicamentos para bajar de peso y la infección por el virus del herpes.

Seis meses después de dicho evento, inició con síntomas gripales, mialgias, astenia, adinamia y dolor muscular de predominio en miembros inferiores, por lo que acudió nuevamente a valoración. A la exploración física lo relevante fue el dolor a la palpación en el cuádriceps, se tomaron estudios de laboratorio en donde se documentó la elevación de creatina cinasa de 211,610 U/L, ante los alarmantes valores de creatina cinasa y por el alto riesgo de lesión renal aguda, se inició la hidratación agresiva con altos volúmenes. Se cuantificó la diuresis y se hospitalizó para nuevo abordaje diagnóstico.

Durante su estancia hospitalaria se realizó electromiografía, que se reportó sin datos electrofisiológicos relacionados con la miopatía.

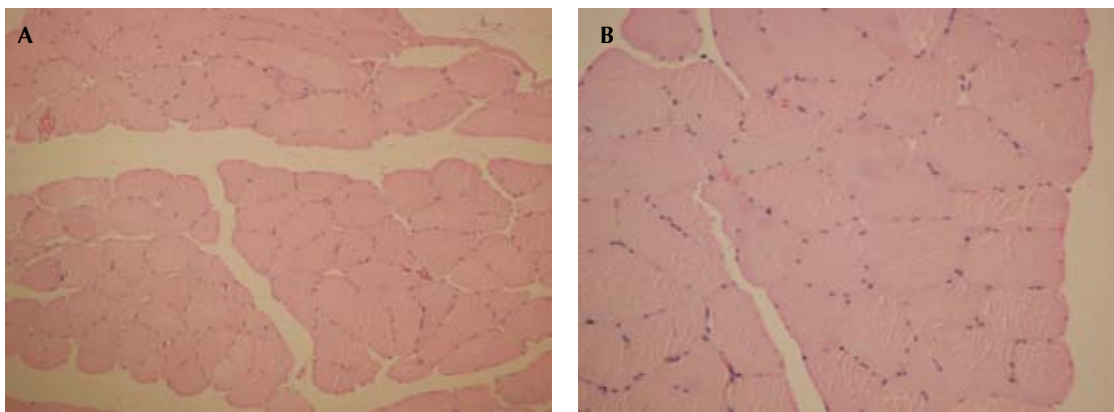


Figura 1 a y b. Microfotografías teñidas con hematoxilina-eosina que corresponden a 100x y 200x, en las que se observa músculo esquelético, con morfología preservada, las fibrillas con disposición adecuada, tamaño preservado y núcleos de disposición periférica; sin procesos inflamatorios asociados ni cambios regenerativos.

Con base en el nuevo cuadro clínico y sin hallazgos en la electromiografía se determinó la necesidad de tomar otra biopsia de músculo en un sitio más proximal al de la primera. En el análisis histopatológico se evidenció infiltrado inflamatorio con linfocitos T CD8+, compatible con polimiositis. (Figura 2) Ante tal diagnóstico se iniciaron bolos de esteroide con metilprednisolona con excelente respuesta clínica. En la valoración por el reumatólogo se indicó la aplicación de la primera dosis de ciclofosfamida más mesna, con la finalidad de disminuir la respuesta inflamatoria.

En los siguientes días los parámetros de laboratorio y la evolución clínica fueron favorables, por lo que se decidió su alta hospitalaria con el plan de completar seis ciclos de quimioterapia como externo. En la actualidad el paciente permanece en adecuado control, asintomático, reintegrado a sus actividades diarias.

Epidemiología

La hiperCKemia es una enfermedad que engloba muchas probables etiologías, en la que las estadísticas en general se desconocen y sólo

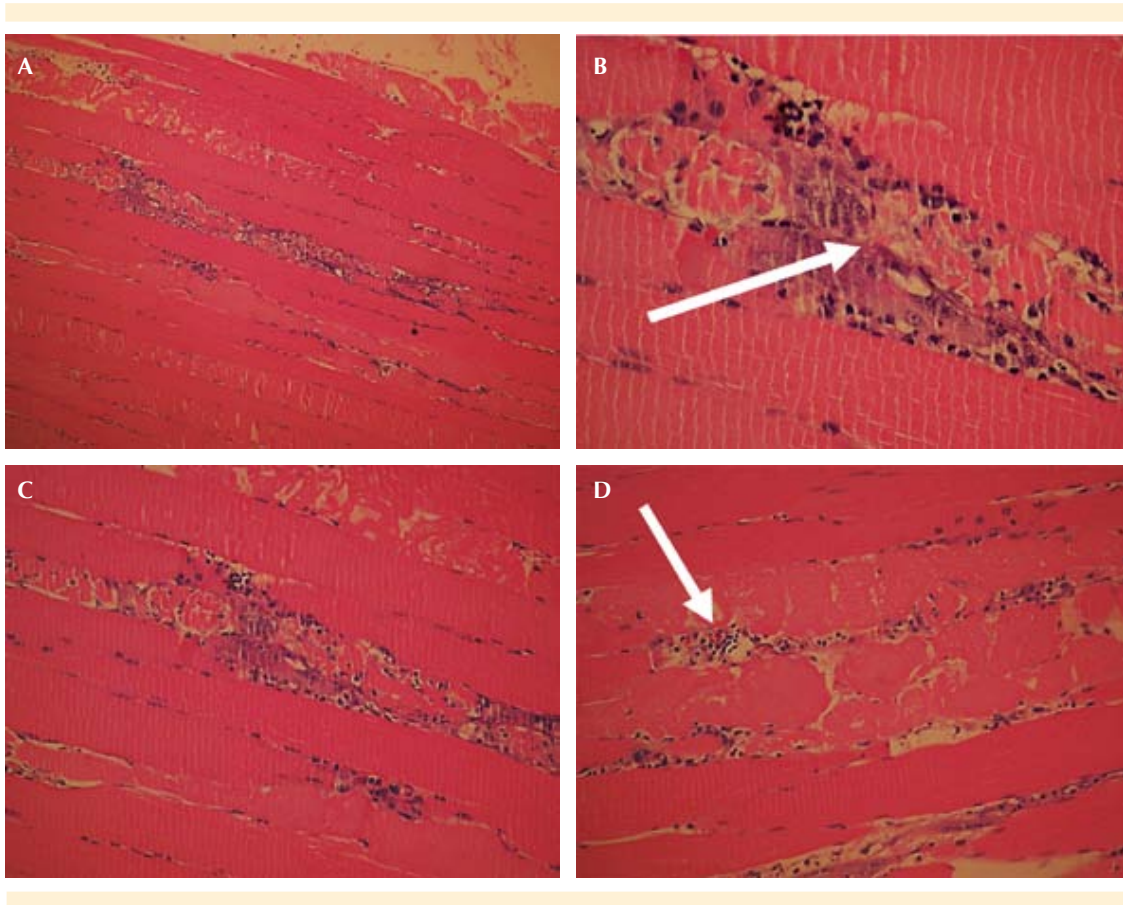


Figura 2 a-d. Microfotografías teñidas con hematoxilina-eosina que corresponden a 100x y 200x, en las que se observa músculo esquelético, con infiltrado inflamatorio severo con linfocitos T y macrófagos (flechas) y áreas de necrosis importante de las miofibrillas.



se tienen los registros de su epidemiología en relación con causas específicas.

Entre las miopatías inflamatorias idiopáticas, la polimiositis es la menos común, es rara en la infancia y ocurre principalmente en la segunda década de la vida. La incidencia estimada es de 4 casos por millón de población por año^{11,12} con un pico de incidencia en los 50-60 años y es más común en mujeres que en hombres en una relación de 2:1.¹³

Hoy se sabe que la polimiositis y la dermatomiositis están estrechamente relacionadas con el riesgo de cáncer en comparación con la población en general; es tres veces más común en dermatomiositis que en polimiositis (13.8 vs 6.2%, respectivamente).⁵

En la población europea y de Norteamérica, el cáncer de ovario es la neoplasia que se asocia predominantemente; en cambio, en Asia el cáncer gástrico, el carcinoma nasofaríngeo y el cáncer de mama son los más predominantes.^{14,15}

Factores de riesgo y etiología

Las concentraciones elevadas de creatina cinasa suelen encontrarse en personas sin ningún síntoma. Las condiciones que pueden ocasionar la elevación de las concentraciones de creatina cinasa incluyen: embarazos, neoplasias, enfermedades infecciosas, autoinmunitarias, hipertermia maligna, enfermedades de la tiroides, paratiroides y ejercicio físico excesivo.³

Las causas más comunes de rabdomiólisis incluyen: lesión por aplastamiento, consumo excesivo de alcohol o consumo de drogas y algunos medicamentos (como la combinación de fibratos y estatinas), el desequilibrio hidroelectrolítico puede ser causa importante: hiponatremia, hipernatremia, hipocalemia, hipocalcemia e hipofosfatemia.

Las principales causas endocrinas de elevación de la creatina cinasa son: hipotiroidismo, tirotoxicosis, cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar, e hiperaldosteronismo. Las principales toxinas implicadas en la elevación de la creatina cinasa son: venenos de insectos, víboras, picaduras masivas de abejas, metales, monóxido de carbono, hidrocarburos, fluoroacetato, alcohol isopropílico y metanol. Los medicamentos asociados incluyen: agentes para reducir lípidos, como las estatinas (atorvastatina, rosuvastatina), o la combinación de estatinas con fibratos, antipsicóticos, antidepresivos (amitriptilina, fluoxetina, haloperidol, litio, clorpromazina), hipnóticos sedantes (benzodiazepinas, barbitúricos), narcóticos (morfina), antihistamícos (difenhidramina, doxilamina), anestésicos y bloqueadores neuromusculares (halotano, gases inhalados, succinilcolina, ketamina).^{16,17}

Las infecciones virales identificadas como causantes de la elevación de la creatina cinasa incluyen: virus de la influenza tipo B, parainfluenza, adenovirus, coxsackievirus, ecovirus, virus del herpes simple, citomegalovirus, Epstein Barr, VIH y varicela zoster. Entre las infecciones bacterianas destacan: legionela, estreptococos, estafilococos, listeria, salmonella, leptospira, shigella y *Mycoplasma pneumoniae*.³ (Cuadro 1)

El riesgo de lesión renal aguda, en rabdomiólisis, suele ser bajo cuando las concentraciones de creatina cinasa a la admisión son menores de 15,000 a 20,000 U/L. Sin embargo, la lesión renal aguda puede estar asociada con valores de creatina cinasa tan bajos como 5,000/L; esto suele suceder cuando coexisten: sepsis, deshidratación y acidosis. El principal factor patogénico en rabdomiólisis es la mioglobina; sin embargo, debido a que su metabolismo es impredecible y no es por vía renal, no se tiene alta sensibilidad o especificidad para el diagnóstico. La lesión renal ocasionada por la rabdomiólisis incrementa las concentraciones de creatinina

Cuadro 1. Resumen de las principales causas de hiperCKemia

Medicamentos
Ejercicio muscular intenso
Traumatismos
Cirugía
Toxinas
Enfermedades autoinmunes: dermatomiositis, polimiositis
Causas endocrinológicas: hipotiroidismo, hipoparatiroidismo
Enfermedades virales
Alteraciones metabólicas (hipocaliemia, hiponatremia)
Idiopática (esporádica y familiar)
Raza (negra > no negra)
Sexo (masculino > femenino)
Enfermedad cardíaca crónica (creatina cinasa-MB)
Apnea obstructiva del sueño
Síndromes de hipertermia maligna

más rápido que en otros tipos de lesiones, y puede ocasionar oliguria o anuria.^{16,18,19}

Diagnóstico

La necrosis muscular incrementa las concentraciones séricas de productos intracelulares como: calcio, mioglobina, contenidos del retículo sarcoplásmico que incluyen: creatina cinasa, aldolasa, deshidrogenasa láctica, alanino aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), que puede llevar a insuficiencia renal aguda y arritmias.^{2,3} Las concentraciones elevadas de creatina cinasa son la piedra angular de la afección muscular.

El inicio de los síntomas puede ser agudo (días) o insidioso (varios meses). Los síntomas principales incluyen: debilidad muscular e inflamación de los principales grupos musculares implicados y contracturas musculares. La atrofia muscular puede considerarse un signo tardío de la enfermedad y puede ocurrir en 40% de los casos. Las mialgias son infrecuentes.¹³ Las alteraciones sistémicas más frecuentes son: fiebre, náuseas, emesis,

confusión, agitación, delirio, pérdida de peso, artralgias y la complicación más temida que conduce a insuficiencia renal aguda, anuria.^{2,16} Otras afecciones que pueden reportarse es la enfermedad pulmonar intersticial y la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Las afectaciones a la musculatura orofaríngea o respiratoria deben considerarse características graves que ponen en riesgo la vida de los pacientes.¹³

El diagnóstico bioquímico se establece mediante la determinación de las concentraciones séricas de creatina cinasa, mioglobinuria y elevación de la enzimas hepáticas. La biopsia de músculo es importante para establecer el diagnóstico, aunque debe considerarse que ésta puede ser normal o no tener hallazgos específicos posteriores al cuadro agudo.²⁰⁻²²

Es imperativa la identificación de la causa de la elevación de la creatina cinasa, con la finalidad de poder ofrecer el mejor tratamiento.

Los criterios diagnósticos definitivos de la polimiositis tienen una sensibilidad de 94.3% y especificidad de 77.1%, e incluyen:

- Debilidad muscular proximal y simétrica.
- Miopatía por hallazgos en la electromiografía, con la tríada de potenciales de unidad motora cortos, pequeños y polifásicos.
- Elevación de enzimas musculares a más de 50 veces el límite normal, incluidas: creatina cinasa, aldolasa, deshidrogenasa láctica, oxaloacetato, glutamato y transaminasas piruvato.
- Biopsia de músculo con hallazgos de patología con anomalía de degeneración o regeneración, necrosis, fagocitosis, inflamación por linfocitos CD8+ / complejo



mayor de histocompatibilidad y ausencia de vacuolas.

- Ausencia de rash.⁵

Las alteraciones de los lípidos se han reportado en pacientes con enfermedades autoinmunes,²³⁻²⁵ por ejemplo en lupus eritematoso sistémico, el perfil de lípidos más frecuentemente encontrado es la disminución del colesterol HDL y aumento de los triglicéridos.²⁵

Los pacientes con dermatomiositis tienen alteraciones lipídicas con elevación de triglicéridos y disminución del colesterol HDL, que sugieren alto riesgo de aterosclerosis.²⁶ Las enfermedades cardiovasculares son una de las principales causas de mortalidad en los pacientes con polimiositis, de hecho el riesgo es mayor comparado con la población general.²⁷ Un ensayo clínico controlado, realizado en 60 pacientes con diagnóstico de polimiositis (sin tratamiento), en los que se realizaron mediciones de lípidos, se evidenció la elevación significativa ($p < 0.001$) en las concentraciones de triglicéridos en 47% y la disminución en el colesterol HDL en 50% en el grupo con polimiositis comparado con el grupo control.²⁸

La electromiografía es un estudio no específico; sin embargo, las anomalías se reportan en más de 90% de los pacientes, casi siempre revela fibrilaciones, ondas agudas positivas, unidades motoras polifásicas pequeñas con patrón de reclutamiento temprano, que caracteriza una miopatía irritable.^{29,30}

Los anticuerpos asociados con las miopatías inflamatorias se dividen en: a) anticuerpos específicos de miositis como anti-Mi-2 y b) anticuerpos asociados con miositis, los primeros ocurren en pacientes con miopatías inflamatorias y los segundos en pacientes con enfermedades autoinmunitarias sin miositis.³¹

La imagen de resonancia magnética y el ultrasonido muscular son las dos técnicas para el estudio de imagen de las enfermedades musculares. La resonancia magnética es el patrón de referencia debido a que proporciona una detallada visión anatómica de la extensión de la afección muscular comparada con el ultrasonido y puede orientar a la selección del sitio de donde se tomará la biopsia.¹³

Biopsia de músculo

La biopsia de músculo es decisiva en la evaluación de pacientes con hiperCKemia enfermedades neuromusculares; se necesita para establecer el diagnóstico definitivo.²²

Existen dos formas de realizar la biopsia de músculo, una es mediante la técnica abierta y otra por punción con aguja. En la forma abierta se realiza una incisión de 4-6 cm sobre el eje longitudinal del sitio, la técnica se realiza con anestesia local, con la precaución de no infiltrar el músculo para evitar alteraciones bioquímicas.²² Las complicaciones de este procedimiento incluyen: hematomas, infección, herniación muscular y dehiscencia de la herida. Los pacientes con miopatías inflamatorias tienen mayor sensibilidad y, por lo tanto, más dolor que otros.³²

El sitio de donde se tomará la biopsia se determina por la distribución de la debilidad muscular. Debe ser un músculo afectado por la enfermedad pero no muy débil o atrófico, debido a que en este tipo de músculos las miofibrillas pueden ser reemplazadas por tejido fibrovascular y tejido adiposo.³³ Lo común en estos casos de afectación muscular proximal, el cuádriceps (recto o vasto lateral) y el bíceps son de donde se toma la biopsia. El cuádriceps es un lugar seguro para la biopsia debido a que las estructuras neurovasculares están lejos del sitio de la biopsia, a diferencia del bíceps, por lo que muchos centros prefieren la toma de biopsia del bíceps con la

técnica abierta. Otro músculo del que comúnmente se toma biopsia es el deltoides, sobre todo cuando se sospecha enfermedad mitocondrial.²² Hay técnicas de imagen que pueden facilitar la toma de la biopsia, indicando el mejor sitio para la muestra, como la ultrasonografía, en la que pueden compararse las zonas con mayor inflamación, y permitir la toma de biopsia por punción, en caso de que se haya determinado esta técnica.³⁴

La muestra debe enviarse inmediatamente al laboratorio de patología para prevenir la pérdida de reactividad enzimática, de ADN o degradación de ARN. Lo ideal son los especímenes congelados inmediatamente después de la escisión.³⁵

En la biopsia congelada de músculo se aplican una serie de tinciones mientras llega al laboratorio de patología, las más utilizadas son: hematoxilina y eosina, y la tinción de tricrómico de Gomori.³⁶

El incremento en la disponibilidad de anticuerpos contra proteínas musculares ha permitido a los patólogos el uso de la inmunohistoquímica como una herramienta diagnóstica para muchas enfermedades musculares. En la actualidad tres categorías de enfermedades musculares se caracterizan con anticuerpos diagnósticos: distróficas, estructurales-congénitas y miopatías inflamatorias.³⁷

Para identificar miopatías inflamatorias autoinmunitarias se recurre a la inmunohistoquímica contra el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA I) en virtud de que está demostrado que estas proteínas son reguladas hacia el alza en las miopatías inflamatorias.^{38,39} La inmunohistoquímica también puede ayudar a distinguir entre la polimiositis y dermatomiositis, debido a que el infiltrado en la polimiositis corresponde a linfocitos T CD8+

y a macrófagos y en la dermatomiositis a linfocitos T CD4+.³²

Las células inflamatorias autoagresivas que rodean, entran y destruyen miofibrillas musculares son una característica decisiva para el diagnóstico de polimiositis.¹³

Tratamiento

La piedra angular del tratamiento es la reposición del volumen de manera temprana y firme.

El tratamiento es de soporte y debe considerarse el ingreso de estos pacientes a la unidad de cuidados intensivos para una estrecha monitorización. De igual forma, debe corregirse la deshidratación y mantener la diuresis por arriba de 0.5 mL/kg/h para evitar la lesión renal; algunos autores señalan que pueden requerirse, incluso, 10 L de líquidos por día. Se recomienda la alcalinización de la orina hasta alcanzar un pH mayor de 6.5; sin embargo, su grado de recomendación es intermedio. Algo muy importante es mantener el equilibrio hidroelectrolítico adecuado, a fin de evitar complicaciones principalmente cardíacas. En algunas ocasiones puede requerirse terapia de sustitución de la función renal mediante hemodiálisis.^{2,3,16,18}

Cuando la causa de la hiperCKemia es secundaria a polimiositis o dermatomiositis, la base del tratamiento son los corticoesteroides; de hecho, antes de indicarse en el tratamiento de estas enfermedades, la mortalidad era del orden de 50-61%.⁴⁰ Aún se consideran enfermedades con alta morbilidad y mortalidad debido, principalmente, a la debilidad muscular y la afectación visceral.⁴¹ Aunque se carece de ensayos clínicos con asignación al azar, existe un consenso clínico que señala que los esteroides mejoran significativamente las condiciones de salud de los pacientes con dermatomiositis y polimiositis.⁴² Los mecanismos de acción



propuestos de los esteroides son: inhibición del reclutamiento y migración de linfocitos a las áreas de inflamación e interferencia con la síntesis de linfocinas, sobre todo interleucinas 1 y 2, y factor de necrosis tumoral alfa, que son activados por macrófagos y por células T.⁴² Para el tratamiento se indican altas dosis de prednisona a dosis de 1 mg/kg/día, de preferencia por las mañanas, debido a que así es menos probable que se inhiba la síntesis de hormona adrenocorticotropa, que resulta en secreción endógena normal de cortisol en la mañana siguiente.⁴³

Los pulsos intravenosos de metilprednisolona son útiles en pacientes con enfermedad grave.⁴³ En cualquier caso, si no hay respuesta a los esteroides se deberá considerar el inicio de la terapia inmunosupresora de primera línea. La elección de la terapia depende más de la experiencia del médico que de ensayos clínicos; sin embargo, están recomendados como tratamiento de elección el metotrexato y la azatioprina. En casos resistentes puede indicarse tratamiento inmunosupresor combinado o, bien, escalar a la segunda línea de tratamiento con inmunoglobulina intravenosa, ciclosporina, ciclofosfamida, micofenolato de mofetilo y tacrolimus. No se tiene experiencia con la terapia biológica que sustente firmemente su indicación.⁴³

Pronóstico

El pronóstico depende de la causa subyacente. Es malo cuando coexiste insuficiencia renal, 10-15% de los pacientes llegarán a insuficiencia renal aguda. La recuperación total se espera cuando el diagnóstico se establece tempranamente y se tratan las complicaciones. Algunos pacientes pueden padecer síndrome compartimental, que requiere intervención quirúrgica urgente; esto es más frecuente en rabdomiólisis.^{2,3}

La prevención se dirige a evitar el consumo de medicamentos que favorezcan el inicio de la lesión muscular, como las estatinas.²

En la práctica clínica distinguir las características clínicas provocadas por la actividad de la enfermedad es fundamental, debido a que ésta es reversible con el tratamiento, en tanto que el daño es irreversible y acumulativo.⁴⁴

La supervivencia de pacientes con polimiositis o dermatomiositis se relaciona con algunos factores pronósticos. Los asociados con alta mortalidad son: inicio en la edad adulta de polimiositis-dermatomiositis, anemia, trombocitopenia, leucopenia, diabetes, enfermedad pulmonar intersticial, cáncer y el no uso de la azatioprina ($p = 0.0172, 0.0484, <0.0001, 0.0008, 0.0001, 0.0036, 0.0010$ y 0.0019 respectivamente).⁴⁵ Algunos estudios hacen hincapié en que la enfermedad pulmonar intersticial se asocia con alta mortalidad en polimiositis y si el paciente tiene de manera concomitante cáncer, la mortalidad es aún mayor.^{46,47}

CONCLUSIONES

Puesto que la hiperCKemia tiene diversas causas, el proceso para establecer el diagnóstico debe ser cuidadoso para clarificar la etiología. En el caso del paciente aquí reportado hubo factores distractores que hicieron pensar como primera posibilidad en miopatía; sin embargo, la evolución clínica fue la que determinó y redirigió la opción terapéutica. La biopsia de músculo tiene indicaciones precisas, pero lo más importante es que se tome en el mejor sitio o con mayor inflamación, para que la muestra de resultados sea precisa.

El tratamiento de pacientes con hiperCKemia debe ser intensivo, independientemente de la causa porque de no hacerse pueden afectarse otros órganos, sobre todo la función renal; si no

es posible el adecuado control hidroelectrolítico se corre el riesgo de complicaciones cardiovasculares que pueden poner en peligro la vida. La piedra angular del tratamiento es médico y está sustentado en el cuidado de líquidos y electrolitos.

Una recomendación importante respecto de la biopsia de músculo en pacientes con alta sospecha clínica de miopatía y biopsia negativa es la repetición. Para localizar el mejor sitio para la toma de la biopsia debe recurrirse a los auxiliares diagnósticos: ultrasonido o resonancia magnética.

REFERENCIAS

- McLeish MJ, Kenyon GL. Relating structure to mechanism in creatine kinase. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2005;40(1):1-20.
- Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2009;361(1):62-72.
- Morandi L, Angelini C, Prella A, Pini A, Grassi B, Bernardi G, et al. High plasma creatine kinase: review of the literature and proposal for a diagnostic algorithm. *Neurol Sci* 2006;27(5):303-311.
- Fernandez C, Bardin N, De Paula AM, Salort-Campana E, Benyamine A, Franques J, et al. Correlation of clinicoserologic and pathologic classifications of inflammatory myopathies: study of 178 cases and guidelines for diagnosis. *Medicine (Baltimore)* 2013;92(1):15-24.
- Milisenda JC, Selva-O'Callaghan A, Grau JM. The diagnosis and classification of polymyositis. *J Autoimmun* 2014;48-49:118-121.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(7):344-347.
- Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med* 1975;292(8):403-407.
- Arahata K, Engel AG. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies. I: Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers invaded by T cells. *Ann Neurol* 1984;16(2):193-208.
- Dalakas M.C.. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med* 1991;325:1487-1498.
- Dalakas M.C., Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362(9388):971-982.
- Cox S, Limaye V, Hill C, Blumbergs P, Roberts-Thomson P. Idiopathic inflammatory myopathies: diagnostic criteria, classification and epidemiological features. *Int J Rheum Dis* 2010;13(2):117-1124.
- Prieto S, Grau JM. The geoepidemiology of autoimmune muscle disease. *Autoimmun Rev* 2010;9(5):A330-4.
- Iaccarino L, Pegoraro E, Bello L, Bettio S, Borella E, Nalotto L, et al. Assessment of patients with idiopathic inflammatory myopathies and isolated creatin-kinase elevation. *Autoimmun Highlights* 2014;5(3):87-94.
- Ungprasert P, Leeaphorn N, Hosiriluck N, Chaiwatcharayut W, Ammannagari N, Raddatz DA. Clinical features of inflammatory myopathies and their association with malignancy: a systematic review in asian population. *SRN Rheumatol* 2013;2013:509354.
- Fernandez C, Bardin N, De Paula AM, Salort-Campana E, Benyamine A, Franques J, et al. Correlation of clinicoserologic and pathologic classifications of inflammatory myopathies: study of 178 cases and guidelines for diagnosis. *Medicine (Baltimore)* 2013;92(1):15-24.
- Chen C, Lin Y, Zhao L, Yang W, Ms YC, Wu H. American Journal of Emergency Medicine Clinical factors in predicting acute renal failure caused by rhabdomyolysis in the ED. *Am J Emerg Med* 2013;31(7):1062-1066.
- Hody S, Rogister B, Leprince P, Wang F, Croisier JL. Muscle fatigue experienced during maximal eccentric exercise is predictive of the plasma creatine kinase (creatina cinasa) response. *Scand J Med Sci Sports* 2013;23(4):501-507.
- Kyriakides T, Angelini C, Schaefer J, Sacconi S, Siciliano G, Vilchez JJ, et al. EFNS guidelines on the diagnostic approach to pauci- or asymptomatic hypercreatinina cinaemia. *Eur J Neurol* 2010;17(6):767-773.
- Azwa A, Barton SE. Aspects of herpes simplex virus: a clinical review. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009;35(4):237-242.
- Michael J, George L. Relating Structure to Mechanism in Creatine Kinase. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2005;40(1):1-20.
- Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids* 2011;40(5):1271-1296.
- Meola G, Bugiardini E, Cardani R. Muscle biopsy. *J Neurol* 2012;259(4):601-610.
- Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38(5):372-381.
- Lodde BM, Sankar V, Kok MR, Leakan RA, Tak PP, Pillemer SR. Serum lipid levels in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(4):481-484.
- de Carvalho JF, Bonfá E, Borba EF. Systemic lupus erythematosus and "lupus dyslipoproteinemia". *Autoimmun Rev* 2008;7(3):246-250.
- de Moraes MT, de Souza FH, de Barros TB, Shinjo SK. An analysis of metabolic syndrome in adult dermatomyositis with a focus on cardiovascular disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(5):793-799.
- Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, Hennebry TA. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: a systematic review. *Int J Cardiol* 2011;148(3):261-270.



28. Wang H, Cai Y, Cai L, Hu Y, Chen X, Deng J. Altered lipid levels in untreated patients with early polymyositis. *PLoS One* 2014;9(2):e89827.
29. Mammen AL. Dermatomyositis and polymyositis: Clinical presentation, autoantibodies, and pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1184:134-153.
30. Iaccarino L, Ghirardello A, Bettio S, Zen M, Gatto M, Punzi L, et al. The clinical features, diagnosis and classification of dermatomyositis. *J Autoimmun* 2014;48-49:122-127.
31. Ghirardello A, Bassi N, Palma L, Borella E, Domeneghetti M, Punzi L, et al. Autoantibodies in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2013;15(6):335.
32. Derry KL, Nicolle MN, Keith-Rokosh JA, Hammond RR. Percutaneous muscle biopsies: review of 900 consecutive cases at London Health Sciences Centre. *Can J Neurol Sci* 2009;36(2):201-206.
33. Dubowitz V, Sewry CA. *Muscle Biopsy: A practical approach: Expert Consult*. Saunders 3rd edition; 2006.
34. Eran K, Fahmi YK, Gideon M. Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors. *Muscles Ligaments Tendons J* 2013;3(4):303-312.
35. Meola G. Advanced microscopic and histochemical techniques: diagnostic tools in the molecular era of myology. *Eur J Histochem* 2005;49(1):93-96.
36. Engel WK, Cunningham GG. Rapid examination of muscle tissue: an improved trichrome method for fresh frozen biopsy sections. *Neurology* 1963;13:919-923.
37. Vogel H, Zamecnik J. Diagnostic immunohistology of muscle diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005;64(3):181-193.
38. Karpati G, Pouliot Y, Carpenter S. Expression of immunoreactive major histocompatibility complex products in human skeletal muscles. *Ann Neurol* 1988;23(1):64-72.
39. Emslie-Smith AM, Arahata K, Engel AG. Major histocompatibility complex class I antigen expression, immunolocalization of interferon subtypes, and T cell-mediated cytotoxicity in myopathies. *Hum Pathol* 1989;20(3):224-231.
40. O'Leary PA, Waisman M. Dermatomyositis: a study of 40 cases. *Arch Dermatol Syphil* 1940;41:1001-1019.
41. Marie I, Lahaxe L, Benveniste O, Delavigne K, Adoue D, Mouthon L, et al. Long-term outcome of patients with polymyositis/dermatomyositis and anti-PM-Scl antibody. *Br J Dermatol* 2010;162(2):337-344.
42. Dalakas M.C. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:129-137.
43. Marie I, Mouthon L. Therapy of polymyositis and dermatomyositis. *Autoimmun Rev.* 2011;11(1):6-13.
44. Miller FW, Rider LG, Chung YL, Cooper R, Danko K, Farewell V, et al. Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(11):1262-1273.
45. Yu KH, Wu YJ, Kuo CF, See LC, Shen YM, Chang HC, et al. Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases. *Clin Rheumatol* 2011;30(12):1595-1601.
46. Chen IJ, Jan Wu YJ, Lin CW, Fan KW, Luo SF, Ho HH, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2009;28:639-646.
47. Fathi M, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17(6):701-706.