

Valores de referencia de actividad de creatinquinasa en un grupo de deportistas de alto rendimiento

Adrián Aymard, Melina Y. Pinheiro, Silvia E. Louzán, Agustina Peverini, Adriana J. Oneto, Claudio Aranda

TCba Centro de Diagnóstico. Buenos Aires. Argentina.

doi: 10.18176/archmeddeporte.00147

Recibido: 19/07/2022
Aceptado: 05/06/2023

Resumen

La actividad física integra procesos que se manifiestan en adaptaciones bioquímicas, como el incremento de la actividad sérica de la enzima creatinquinasa (CK). Quienes participan de entrenamientos diarios poseen valores de actividad de CK elevados, sugiriendo que los de un deportista no pueden compararse con los establecidos para sujetos sanos no atletas. Este trabajo propone intervalos de referencia posibles para atletas hombres y mujeres, evaluar valores críticos, examinar la dependencia del sexo en esos resultados, y compararlos con los establecidos para los individuos sanos no deportistas. Para ello se analizaron 436 resultados de actividad sérica de CK obtenidos de hombres y mujeres deportistas (edad: 18-40 años).

Resultados: La mediana de los deportistas varones (325 U/L) presenta un resultado mayor ($p < 0,0001$) respecto a la mediana de las deportistas mujeres (156 U/L). El 59% de los resultados obtenidos en varones y el 38% en mujeres supera el valor de referencia establecido para sujetos sanos (varones: 32-294 U/L; mujeres: 33-211 U/L). Se calcularon los percentiles 2.5% y 97.5%, y sus intervalos de confianza 90% (varones: 88 (56-90) a 833 (781-973) U/L; mujeres: 58 (44-63) a 448 (433-497) U/L). Comparando los resultados con los valores de referencia utilizados por el laboratorio para sujetos sanos, se observaron diferencias significativas, con valores más altos para los grupos de deportistas. Del análisis realizado se obtuvieron intervalos de referencia específicos para esta población, cuyos límites son superiores a los ya establecidos, y difieren por sexo, siendo más altos en varones que en mujeres. El valor de la experticia bioquímica, en el control de salud a deportistas dentro de su plan de entrenamiento resulta relevante para organizar la distribución de cargas de trabajo, prevenir lesiones y asegurar el cuidado de su salud.

Palabras clave:
Adaptación. Actividad enzimática. Creatinquinasa. Intervalos de referencia.

Creatine kinase activity reference values in a group of high-performance athletes

Summary

Physical activity integrates processes that are manifested in biochemical adaptations, such as the increase in the serum activity of the enzyme creatinquinasa (CK). People who participate in daily training have higher CK activity values, suggesting that those of an athlete cannot be compared with those established for healthy non athletic subjects. This study proposes possible reference intervals for male and female athletes, evaluated critical values, examine the dependence of gender on these results, and compare them with those established for healthy non athletic individuals. For this, 436 results of serum CK activity obtained from male and female athletes (age: 18-40 years) were analyzed.

Results: the medians of the mean athletes (325 U/L) present a high result ($P < 0.0001$) compared to the median of the female athletes (156 U/L). 59% of the results obtained in men and 39% in women exceed the reference value established for healthy subjects. (men: 32-294 U/L; women: 33-211 U/L). The 2.5% and 97.5% percentiles and their 90% confidence intervals were calculated (men: 88 (56-90) to 833 (781-973) U/L; women: 58 (44-63) to 448 (433-497) U/L). Comparing the results with the reference values used by the laboratory for healthy subjects, significant differences were observed, with higher values obtained for the groups of athletes. From the analysis carried out, specific reference intervals were obtained, whose limits are higher than those already established, and differ by sex, being higher in men than in women. The value of biochemical expertise in the health control within their training plan is relevant to organize the distribution of workloads, prevent injuries and ensure health care.

Key words:
Adaptation. Enzymatic activity. Creatine kinase. Reference intervals.

Correspondencia: Adrián Aymard
E-mail: adrianaymard@hotmail.com

Introducción

La realización de actividad física integra una serie de procesos mecánicos, psicológicos, emocionales y fisiológicos que se manifiesta en cambios y adaptaciones bioquímicas con el fin de obtener energía suficiente para su desarrollo. Una de ellas es el incremento de la actividad sérica de la enzima creatinquinasa (CK, EC 2.7.3.2.), que es liberada a la circulación sanguínea desde las fibras musculares debido a contracciones repetidas e intensas.

En estas condiciones, la actividad de CK se incrementa notablemente, y aunque su validez como marcador bioquímico de verdadera lesión muscular inducida por el ejercicio es todavía cuestionada por algunos autores, su utilización como tal es aceptada por la mayoría. Sus valores séricos más altos se alcanzan entre las 12 a 24 horas luego del ejercicio y permanecen elevados hasta 96 o más horas, dependiendo del cese del estímulo¹⁻⁵.

Aquellos individuos que participan en programas de entrenamientos poseen valores de actividad de CK en reposo más elevados que aquellos que no lo hacen, aunque esta respuesta es individual dependiendo de: el modelo de entrenamiento y el tipo de contracción realizada. Además, esta condición es atenuada por la adaptación propia de la repetición de ejercicios, que disminuye la cantidad y calidad de las lesiones musculares. La determinación de los niveles de actividad sérica de CK en deportistas resulta un marcador bioquímico de gran utilidad para: estimar el estrés que causa el entrenamiento sobre el músculo, sospechar cuadros de sobre entrenamiento, prevenir la aparición de lesiones y monitorear los procesos de recuperación muscular posteriores al esfuerzo. En sujetos aparentemente sanos, los niveles de CK por encima del valor de referencia se podrían correlacionar con su estado de preparación física; sin embargo, si persisten en el descanso, pueden ser un signo de enfermedad muscular subclínica, evidenciándose a través de la aparición de síntomas como la fatiga crónica^{4,6-9}.

Dentro de esta realidad debemos plantear la necesidad de contar con valores de referencia propios de los grupos de deportistas. El concepto de valor de referencia ha sido propuesto por el panel de expertos de la IFCC y aceptado con diferentes matices, por las comisiones nacionales con el propósito de unificar conceptos, métodos, terminologías, y conductas. Un valor de referencia se define como aquel obtenido de un individuo de referencia, una persona integrante de la comunidad, que posee un estado de salud determinado. Todos los individuos que cumplan las condiciones de inclusión definidas constituyen una población de referencia, y esto permite establecer valores para grupos particulares¹⁰⁻¹².

Resulta sugerente pensar que los resultados de actividad de CK de un individuo que realiza su práctica deportiva no puedan compararse con los intervalos de referencia establecidos para sujetos sanos no deportistas. Cabe preguntarse entonces qué valor sería razonable esperar como respuesta fisiológica en deportistas sin pensar en una patología asociada. La respuesta a este cuestionamiento es de gran valor práctico, ya que si un resultado de CK está incrementado por encima del valor de referencia en un deportista dentro de lo estipulado como respuesta adecuada, se podría incluso aumentar la carga de entrenamiento sin el riesgo de lesión adicional, en busca de mayores respuestas físicas y

fisiológicas. Si, por lo contrario, el valor fuera muy elevado, lo aconsejable sería reducir cargas en busca de proteger al deportista y prevenir posibles lesiones musculares.

Los objetivos de este trabajo fueron: proponer intervalos de referencia posibles en atletas varones y mujeres entre 12 y 24 hs después del entrenamiento, examinar la dependencia del sexo en esos resultados, compararlos con los establecidos para los individuos sanos no deportistas y evaluar valores críticos que deban dar estado de alarma al médico tratante.

Material y método

Se realizó un diseño transversal, descriptivo y retrospectivo en el que se analizaron 436 resultados obtenidos durante un periodo de 10 años (marzo 2009- noviembre 2019), de hombres y mujeres deportistas entre 18 y 40 años, que concurrieron al laboratorio LACBA S.A. del Centro de Diagnóstico TCBA para su control bioquímico de rutina. Todos ellos eran jugadores/ras de hockey de alto rendimiento con entrenamientos de 60-120 minutos por sesión, seis días a la semana y un día de descanso semanal. En la admisión se les solicitó completar una planilla en la que se consideran si cumplían con los criterios para ser incluidos en este estudio acompañada del formulario en el que prestaban su consentimiento informado para el uso de los resultados obtenidos con fines científicos. Se consideraron como criterios de inclusión la ausencia de: enfermedades previas, lesiones musculares diagnosticadas por su cuerpo médico deportivo, hospitalización en los últimos tres meses o por periodos mayores a 15 días durante el último año previo a la toma de muestra y uso de medicación.

Obtención de resultados

Los resultados analizados fueron obtenidos de muestras séricas a partir de punción venosa del pliegue del codo de los deportistas entre las 8-10 horas luego de 12 horas de ayuno y sueño, con dos días de entrenamiento previo. Los deportistas se abstuvieron de entrenar en la mañana, para evitar cambios en el volumen plasmático inducidos por el ejercicio que pudieran afectar las mediciones. La muestra sanguínea se dejó coagular 30 minutos a temperatura ambiente, se centrifugó 12 minutos a 3.500 rpm y se procedió a su procesamiento. Se efectuaron las determinaciones de actividad sérica de CK por el método UV IFCC en autoanalizador Advia 1800 Siemens, expresando los resultados en U/L a 37°C. Los valores de referencia utilizados son los provistos por el fabricante (varones: 32-294 U/L; mujeres: 33-211 U/L) y verificados por el laboratorio. Se contó con el aval institucional para el uso de los resultados obtenidos a través del sistema informático del laboratorio de LACBA, se copiaron en planillas Excel, quedando esta resguardada con contraseña y en dos pendrives con bloqueo de accesibilidad solo a los investigadores.

Análisis estadístico

Las distribuciones de la variable CK en los grupos analizados fueron significativamente diferentes ($p < 0,05$ por la prueba de Kolmogórov-Smirnov)^{10,13}. Se compararon medianas por la prueba de Mann Whitney

entre los grupos varones y mujeres; y entre los valores de referencia obtenidos y los utilizados por nuestro laboratorio (percentiles 2,5 y 97,5 e intervalos de confianza 90%) con la prueba de Wilcoxon. En todos los casos se consideró un nivel de significancia $<0,05$. Para definir valores outliers se utilizó método Rout. Los programas estadísticos utilizados fueron SPSS 25.0 y GraphPad 8.

Resultados

La distribución de la actividad de CK en los deportistas estudiados diferenciados por el sexo (varones y mujeres) presentó un comportamiento no paramétrico, como se observa en los histogramas de las Figuras 1 y 2.

Figura 1. Distribución de los valores de actividad sérica de CK en deportistas varones.

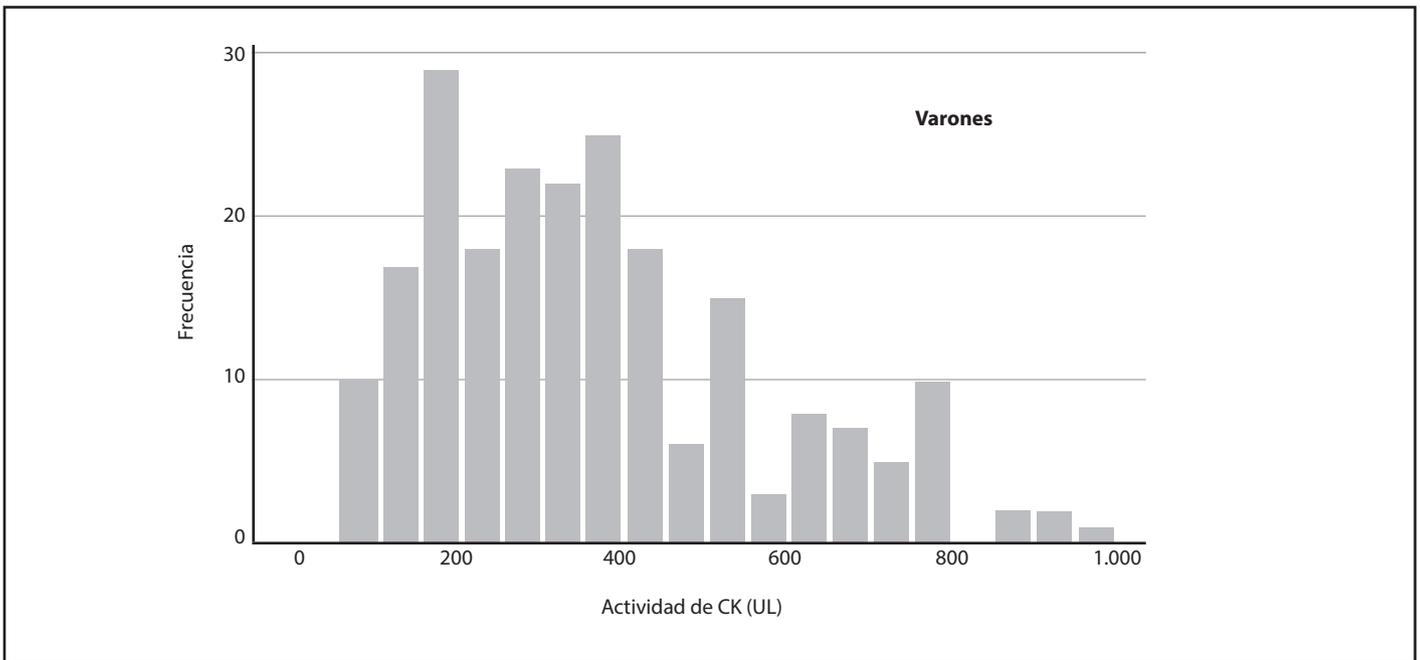
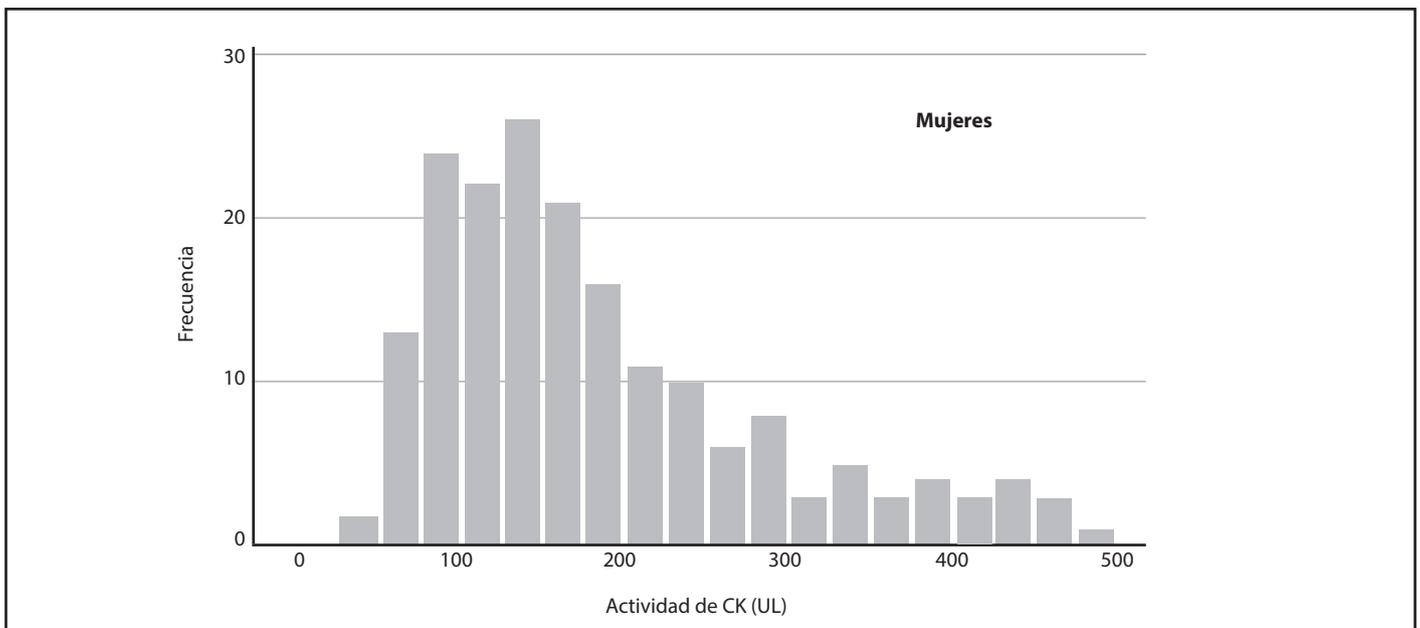


Figura 2. Distribución de los valores de actividad sérica de CK en deportistas mujeres.



Se determinaron los valores *outliers*, y se calcularon los estadísticos descriptivos y percentiles 2,5% y 97,5%, a partir de los cuales se calcularon los respectivos valores de referencia con sus intervalos de confianza (IC 90%) (Tabla 1). Los valores de referencia para sujetos sanos que utiliza el laboratorio son los proporcionados por el fabricante de equipos y reactivos. Fue verificada la transferibilidad de esos valores de referencia a partir de una población muestral de 160 individuos (84 varones y 76 mujeres), considerando que el 95% de dichos valores se encuentren dentro de los límites de referencia del fabricante¹⁴⁻¹⁶. La comparación de los valores de referencia del laboratorio con los obtenidos para el grupo de deportistas resultó significativamente diferente ($p < 0,001$). Se observó que el 59% de los resultados de CK obtenidos en los varones y el 38% en las mujeres, supera el valor de referencia establecido para sujetos sanos. Del análisis de los resultados de la actividad de CK diferenciados por sexo, se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$) en la comparación de sus medianas. La mediana de los deportistas varones presenta un resultado mayor (325 U/L) respecto a la mediana de las deportistas mujeres (156 U/L).

En la Figura 3 se muestra la comparación de los resultados de actividad de CK según sexo, detallando los límites del valor de referencia superior utilizados por el laboratorio.

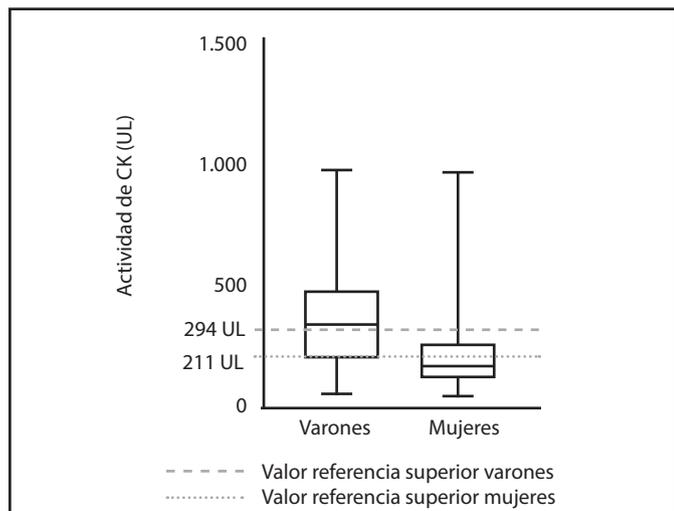
Tabla 1. Medianas y valores de referencia inferior y superior con sus respectivos IC 90% para varones y mujeres deportistas.

	Varones	Mujeres
Mediana U/L	325	156
Intervalos de referencia		
Límite inferior U/L	88 (IC90%: 56-90) *	58 (IC90%: 44-63) *
Límite superior U/L	833 (IC90%: 781-973) *	448 (IC90%: 433-497) *

IC90%: intervalo de confianza 90%

* $p < 0,001$.

Figura 3. Comparación de los valores de la actividad de CK según sexo. En la figura se muestran los límites superiores del valor de referencia utilizado en el laboratorio en líneas de puntos y guiones.



Discusión

La actividad sérica de CK es un indicador importante del grado de esfuerzo muscular y de la adaptación al entrenamiento. Se ha convertido en una opción más que interesante para la evaluación de deportistas y en una herramienta muy útil para el grupo de salud que los controla, aunque su interpretación no es tan sencilla.

Este trabajo demuestra que los valores de actividad de CK son más altos en deportistas, tanto varones como mujeres, pudiendo contribuir en la elucidación del significado de estos datos al proporcionar valores de referencia específicos para un grupo de atletas que puedan ser utilizados en medicina deportiva durante la práctica diaria^{17,18}.

Se debe tener en cuenta que los valores que se obtienen dependen del tipo de entrenamiento (intensidad, duración, tipo de contracción muscular ejercida), por lo que diferentes grupos de deportistas podrían referir resultados ligeramente distintos. En este estudio se evaluaron jugadores varones y mujeres de hockey sobre césped de alto rendimiento. Este deporte ha sufrido cambios radicales en sus requisitos técnicos, tácticos y fisiológicos, sobre todo en deportistas de elite asociados particularmente a las superficies de juego y la mayor intensidad del juego. Hay pocas publicaciones en la literatura respecto del daño muscular en jugadores de hockey sobre césped de elite¹⁹.

Dado que la actividad de CK permanece elevada unos días luego del estímulo, y que los deportistas estudiados realizan entrenamientos sucesivos, los resultados obtenidos reflejan el efecto acumulativo de las cargas y el grado de adaptación al entrenamiento realizado. En este caso particular, los jugadores de hockey realizan actividades con características intermitentes de alta intensidad y podría sugerirse a partir de estos resultados la extrapolación de los mismos a deportes de similares características (fútbol, por ejemplo)²⁰⁻²².

Sin embargo, sugerimos razonable la necesidad de evaluar intervalos de referencia específicos por deporte. Los límites de referencia de los deportistas fueron 2 a 3 veces más altos que los utilizados por el laboratorio para sujetos sanos. Cabe señalar, que los valores utilizados habitualmente en el laboratorio concuerdan con la bibliografía en general y con los datos reportados por los proveedores de reactivos para sujetos sanos que no realizan actividad física, y que requieren como condición preanalítica de rigor la suspensión de la realización de esfuerzos físicos durante 72 hs previas al momento de la extracción.

Los intervalos de referencia para actividad de CK en deportistas mostraron diferencias según el sexo, siendo mayores en varones que en mujeres, en concordancia con lo reportado por la bibliografía estudiada y en línea con la existencia de valores de referencia específicos por sexo en la población general^{23,24}. El límite superior del valor de referencia obtenido para el grupo de varones mostró resultados más elevados al del grupo de mujeres, siendo 1,8 veces más alto. Estas diferencias pueden ser explicadas por diferentes motivos, como el mayor contenido de CK en el músculo de los hombres, su mayor masa muscular, el efecto protector de los estrógenos en la mujer, y factores propios del músculo como la estabilización en la permeabilidad de la membrana a raíz de la influencia hormonal, la tasa de eliminación de CK y la actividad linfática^{25,26}.

En la comparación de ambos grupos con los valores de referencia utilizados por el laboratorio para sujetos sanos, se observaron diferencias significativas, con valores más altos para los grupos de deportistas cuyos límites de referencia superiores fueron 2,8 veces más altos para varones y 2,1 veces para mujeres.

Muchos son los factores que determinan el incremento de la actividad enzimática durante y después del ejercicio. Los valores mayores se obtienen luego de ejercicios con predominio de contracciones excéntricas, después de ejercicios muy prolongados o de alta intensidad²⁷.

El equipo de salud debe estar atento a las situaciones límites en donde estos incrementos podrían asociarse con la posibilidad de lesiones musculares o asociarse con situaciones patológicas. Aparece entonces, más allá de los valores de referencia, el concepto de valores de alarma, entendiendo por esto a aquellos resultados que deben ser reportados de inmediato al médico para que se tomen las acciones correspondientes con el fin de preservar el estado de salud del deportista. Estos valores deben ser determinados por cada laboratorio en acuerdo con los respectivos equipos médicos y en concordancia con la experiencia adquirida. La bibliografía consultada presenta listas aprobadas de valores críticos, que colocan el valor de la actividad de CK por encima de 1.000 U/L en ese punto de alarma. Dado que los valores de referencia obtenidos en este trabajo no superan este valor en su límite superior, este grupo de estudio considera que no debería ser modificado²⁸⁻³⁰.

Conclusiones

Del análisis realizado de resultados de actividad sérica de CK en varones y mujeres deportistas de alto rendimiento, se obtuvieron intervalos de referencia específicos que difieren de los utilizados habitualmente en el laboratorio para sujetos sanos sin el estímulo de la actividad física. Los límites de los intervalos obtenidos son superiores, y difieren por sexo, siendo más altos en varones que en mujeres.

Estas diferencias sugieren la necesidad de revisar los intervalos de referencia utilizados para deportistas, y contar con valores propios de cada laboratorio, para la correcta interpretación de los mismos. Sugerimos establecer valores de alarma, para una mejor evaluación de los resultados, a partir de los cuales se deben considerar otras alternativas diagnósticas que puedan influir en los mismos. El valor de la experticia bioquímica, en el conocimiento e interpretación de estudios realizados a deportistas dentro de su plan de entrenamiento y control de salud resulta relevante a la hora de organizar la distribución de cargas de trabajo, prevenir lesiones y asegurar el cuidado de su salud.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los equipos de trabajo de los servicios de Cardiología y Laboratorio de TCba Centro de diagnóstico, que apoyaron y colaboraron para la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. Peake J, Neubauer O, Della Gatta P, Kazunori N. Muscle damage and inflammation during recovery. *J Appl Physiol*. 2017;122:559-70.
2. Magrini DK, Khodae M, San-Millán I, Hew-Butler T, Provance A. Serum creatine kinase elevations in ultramarathon runners at high altitude. *Physician and Sportsmedicine*. 2017;45:129-33.
3. Kormanovski A, Molotla E, Licea J, Padilla E, Chávez B. Relación de lesiones musculares y niveles de creatinasa en jugadores de fútbol americano en México. *Acta Ortop Mex*. 2006;20:59-63.
4. Macero Méndez R, Baculima Tenesaca J, Agreda Orellana I, Cárdenas Carrera Y. Marcadores de daño muscular en deportistas jóvenes de la federación deportiva de la provincia Azuay, Ecuador. *Acta Bioquím Clin Latinoam*. 2021;55:3-10.
5. García-Romero-Pérez Á, Ordóñez F, Reyes-Gil F, Rodríguez-López E, Oliva-Pascual-Vaca Á. Muscle damage biomarkers in congestion weeks in english premier league soccer players: a prospective study for two consecutive seasons. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:7960.
6. Mougios V. Reference intervals for serum creatine kinase in athletes. *Br J Sports Med*. 2007;41:674-8.
7. Brancaccio P, Limongelli MF, Buonauro R, Maffulli N. Serum enzyme monitoring in sport medicine. *Clin Sports Med*. 2008;27:1-18.
8. Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48:1-11.
9. Brancaccio P, Limongelli MF, Maffulli N. Monitoring of serum enzymes in sport. *Br J Sport Med*. 2006;40:96-7.
10. Petit Clerc C, Hate D, Solberg HE. Approved recommendation on the theory of reference values. Part 2. Selection of individuals for the production of reference values. *Clin Chim Acta*. Elsevier Science Publishers B.V. Biomedical Division. 1987;170:3-12.
11. Comisión valores de referencia de la SEQC. Concepto de valores de referencia en Química Clínica. *Quím Clin*. 1991;10(1):56-8.
12. Comisión valores de referencia de la SEQC. Producción y utilización de valores de referencia. *Quím Clin*. 1991;61:49-68.
13. Horowitz G, Altaie S, Boyd J, Ceriotti F, Garg U, Horn P, et al. Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline-third edition. *CLSI C28-A3c*. 2010;28:26-8.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Defining, establishing and verifying reference intervals in the clinical laboratory. EP28-A3c. Wayne: NCCLS; 2010.
15. González de la Presa B, Canalias Reverter F, Esteve Poblador S, Gella Tomás J, Izquierdo Álvarez SM, López Martínez R, et al. Procedimiento para la transferencia y revisión de intervalos de referencia biológicos. *Revista del Laboratorio Clínico*. 2017;10:91-4.
16. Marrero SJ, Larez C, Aviles YM, Segovia JA, Chirinos AY, Romero MA, et al. Verificación y transferencia de intervalos de referencia del perfil tiroideo y PSA total en individuos masculinos de la ciudad de Valencia, Venezuela. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*. 2017; 64:94-9.
17. Burt D, et al. Monitoring indices of exercise-induced muscle damage and recovery in male field hockey: Is it time to retire creatine kinase? *Sci Sports*. 2020.
18. Nikolaidis MG, Protosygelou MD, Petridou A, et al. Hematologic and biochemical profile of juvenile and adult athletes of both sexes: implications for clinical evaluation *Int J Sports Med*. 2003;24:506-11.
19. Hazar M, Otag A, Otag I, Sezen M, Sever O. Effect of increasing maximal aerobic exercise on serum muscles enzymes in professional field hockey players. *Glob J Health Sci*. 2015; 7:69-74.
20. Mc Hugh MP. Recent advances in the understanding of the repeated bout effect: the protective effect against muscle damage from a single bout of eccentric exercise. *Scand J Med Sci Sports*. 2003;13:88-97.
21. Ribeiro J, Gantois P, Moreira V, Miranda F, Romano N, Nakamura FY. Individual-based creatine kinase reference values in response to soccer match-play. *Int J Sports Med*. 2022;43:533-7.
22. Wong ET, Umehara MK, et al. Heterogeneity of serum creatine kinase activity among racial and gender groups of the population. *Am J Clin Pathol*. 1983;79:582-6.
23. Inman L, Rennie M, Watsford M, Gibbs N, Green J, Spurr R. Reference values for the creatine kinase response to professional Australian football match-play. *J Sci Med Sport*. 2018;21:852-7.
24. Schumann G, Klauke R. New IFCC reference procedures for the determination of catalytic activity concentrations of five enzymes in serum: preliminary upper reference limits obtained in hospitalized subjects. *Clin Chim Acta*. 2003;327:69-79.
25. Lev EI, Tur-Kaspa I, Ashkenazy I, et al. Distribution of serum creatine kinase activity in young healthy persons. *Clin Chim Acta*. 1999;279:107-15.

26. Roth SM, Gajdosik R, Ruby BC. Effects of circulating estradiol on exercise-induced creatine kinase activity. *JEP*. 2001;4:10-7.
27. Teschler M, Mooren F. Electromyostimulation, Muscle Damage, and Immune System: A Mini Review. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:1-7.
28. Campuzano Maya, G. Valores críticos en el laboratorio clínico: de la teoría a la práctica. *Med lab*. 2011;17:331-50.
29. Thomas L. Resultados de laboratorio crítico que deben comunicarse inmediatamente al médico asignado. *J Int Fed Clin Chem Lab Med*. 2003;14:11-8.
30. Kost GJ. Critical limits for urgent clinician notification at US medical centers. *JAMA*. 1990;263:704-7.