



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TITULO

**CREATÍFOSFOQUINASA SÉRICA COMO INDICADOR PARA  
AMPUTACIÓN O PRESERVACIÓN DE LA EXTREMIDAD EN  
PACIENTES CON INSUFICIENCIA ARTERIAL AGUDA DE  
MIEMBROS INFERIORES.**

TESIS QUE PRESENTA  
**DR. FLAVIO MANRIQUE MALDONADO**  
PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD EN  
**ANGIOLOGIA Y CIRUGIA VASCULAR**

ASESOR: DR. MARCOS SEBASTIAN PINEDA ESPINOSA.

---

MEXICO, D. F.

FEBRERO 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DOCTORA**  
**DIANA G. MENEZ DIAZ**  
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**DOCTOR**  
**ERICH CARLOS VELASCO ORTEGA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA  
VASCULAR  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
**ASESOR**

**DOCTOR**  
**MARCOS SEBASTIAN PINEDA ESPINOSA**  
ANESTESIÓLOGO  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
**ASESOR**

## DEDICATORIAS.

**A mis padres *Lucía Maldonado* y *Flavio Manrique*, por el amor y la ayuda que siempre me han brindado, por estar conmigo siempre en los buenos y malos tiempos, esta Tesis que representan años de estudio y de esfuerzos, años fuera de casa; es tan suya como mía.**

**Gracias por ser mis padres.**

**A *Roxana*, la persona que cambió hermosamente mi vida y a quien amo profundamente; por su fe en mí y por su apoyo diario que han sido imprescindibles para realizarme profesionalmente.**

**A *Doménika*, que día a día me da mil motivos para ser un mejor hombre.**

**A *Katy*, a *Lupita* y a *Iván*, mis hermanos, por todo el tiempo que he dedicado a este camino y que me ha hecho perder muchos momentos a su lado.**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A todos mis pacientes, que en medio de su ansiedad y dolor, me permitieron aprender de ellos medicina, angiología y aspectos importantes de la vida.**

## **INDICE**

**RESUMEN**

**DATOS DEL ALUMNO**

**INTRODUCCION**

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

**OBJETIVOS**

**JUSTIFICACIÓN**

**METODOLOGÍA**

**Diseño del estudio**

**Universo de trabajo**

**Descripción de variables**

**Selección de la muestra**

**Tamaño de la muestra**

**Criterios de selección**

**Criterios de inclusión**

**Criterios de no inclusión**

**Criterios de exclusión**

**Procedimiento**

**Análisis estadístico**

**CONSIDERACIONES ÉTICAS**

**RESULTADOS**

**DISCUSIÓN**

**CONCLUSIONES**

**ANEXOS**

**BIBLIOGRAFÍA**

**Palabras clave: Creatinfosfoquinasa, amputación, reperfusión, insuficiencia arterial aguda.**

## **CREATÍNFOSFOQUINASA SÉRICA COMO INDICADOR PARA AMPUTACIÓN O PRESERVACIÓN DE LA EXTREMIDAD EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA ARTERIAL AGUDA DE MIEMBROS INFERIORES.**

Manrique M. F\*, Velasco O. C\*, Pineda E. M†. Servicio de Cirugía Vascular\*, Servicio de Anestesiología†. Hospital de Especialidades CMN S. XXI.

**OBJETIVO.** Demostrar la utilidad de la creatinfosfoquinasa sérica como un predictor para la amputación o preservación de la extremidad, en pacientes con insuficiencia arterial aguda de los miembros pélvicos.

**MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.** Se realizó un estudio longitudinal, descriptivo, retrospectivo y observacional. Se realizó la revisión de la base de datos del servicio de angiología, seleccionándose a 131 pacientes con el diagnóstico de insuficiencia arterial aguda atendidos en el servicio entre enero de 2004 y marzo de 2008, se efectuó la revisión de expedientes analizándose las variables de tiempo de isquemia, elevación de creatinfosfoquinasa (CPK), presencia de diabetes, HAS, cardiopatía, insuficiencia arterial crónica, tratamiento realizado y evolución, con preservación de la extremidad afectada o amputación. Los datos se procesaron por medio de los programas de análisis informático JMP (SAS Institute, Cary, NC, USA. 2008) y SPSS (Statistical Package for the Social Sciences. Chicago, Illinois. 2008) a través de un análisis de regresión logística, además de pruebas de sensibilidad y especificidad por curvas ROC.

**RESULTADOS.** En el estudio demográfico observamos que del total de pacientes 84 fueron del género femenino y 47 del masculino, la edad promedio para el primer grupo fue de 71.7 años y para el segundo de 64.5 años, para ambos fue de 69.2 años al ingreso al servicio, El promedio de horas de isquemia a su ingreso al servicio fue de 43.8 horas y no tuvo esta variable una relación directa con la evolución del paciente hacia la amputación o hacia la preservación de la extremidad.

Tomando 171 U/l como el valor máximo normal para la CPK, observamos que los pacientes que preservaron la extremidad tuvieron una elevación de la CPK 7.2 veces por arriba de lo normal a su ingreso, el primer día 6.86, 7.17 el segundo y el tercero 5.45 veces por arriba de lo normal, en contraste con los pacientes amputados, éstos tuvieron 15.53 veces por arriba de lo normal la CPK a su ingreso a la unidad hospitalaria, el primer día 13.2, el segundo 20.59 y el tercero 24.51. La media de elevación de la CPK en los pacientes no amputados fue de 6.67 y en los amputados fue de 18.43 veces el valor máximo. Se construyeron curvas ROC para la CPK, los niveles de CPK fueron expresados como una proporción del nivel máximo normal, (170 U/l), documentándose que existe una relación muy fuerte y significativa entre la CPK y los pacientes que fueron sometidos a amputación, el área bajo la curva fue de 0.86565, estos datos muestran que altos niveles de CPK están asociados con un alto riesgo de amputación.

### **CONCLUSIONES:**

La determinación de CPK sérica en los pacientes con insuficiencia arterial aguda, a su ingreso a la unidad hospitalaria puede ser útil, simple, de bajo costo, y una prueba rápida que facilite la decisión de revascularizar o amputar al paciente. Otorgando al paciente el beneficio de prevenir un síndrome de isquemia-reperusión potencialmente mortal y las complicaciones inherentes a una segunda cirugía para amputación secundaria. Estos resultados también abren la posibilidad de construir un índice numérico de riesgo de amputación integrando los hallazgos clínicos, con un aumento en el valor predictivo positivo.

## **ANTECEDENTES.**

### **INTRODUCCION.**

La insuficiencia arterial aguda representa una fuente significativa de morbilidad y mortalidad anual en el mundo.<sup>1</sup> La morbilidad y la mortalidad después de la revascularización en estos pacientes han cambiado poco en los últimos 30 años,<sup>2</sup> las tasas de mortalidad son tan altas como 25% y las tasas de pérdida de la extremidad varían del 12 al 22% en general.<sup>1,2,3.</sup> A pesar de los avances en la técnica quirúrgica y los cuidados intensivos, las tasas de mortalidad en pacientes con isquemia total de las extremidades inferiores es del 33 al 62.5%.<sup>4</sup>

La insuficiencia arterial aguda se define, según el Consenso de Intersociedades para el Manejo de la Enfermedad Arterial Periférica II (**TASC II**, por sus siglas en inglés), como cualquier disminución súbita en la perfusión de una extremidad, que causa un peligro potencial para su viabilidad. Se considera que se puede manifestar clínicamente hasta dos semanas posteriores al evento agudo.<sup>5</sup>

Las causas más comunes de insuficiencia arterial aguda de las extremidades inferiores son: embolismo de origen cardíaco o arterial y trombosis in situ de vasos ateroscleróticos.<sup>6,7.</sup>

El inicio de las manifestaciones clínicas en los pacientes que han sufrido embolismo arterial periférico se presenta comúnmente en las primeras horas, debido a que la mayoría carece de arterias colaterales suficientes, por el contrario, los pacientes que sufren trombosis in situ pueden presentar síntomas de isquemia después de varios días posteriores al evento trombótico debido al desarrollo previo de una red arterial colateral.<sup>5</sup>

El manejo adecuado de la insuficiencia arterial aguda, implica conocer los factores del paciente que influyen en el éxito del tratamiento de revascularización, tales como historia previa de infartos del miocardio, insuficiencia arterial crónica o síntomas de isquemia prolongada, ya que se han asociado a un mayor riesgo de amputación dentro de los treinta



primeros días después de presentar un episodio de insuficiencia arterial aguda.<sup>7</sup> La ausencia de señal doppler en el territorio de las arterias tibiales o el déficit neurosensorial también están asociados significativamente con pérdida de la extremidad en estos pacientes.<sup>8</sup> La elevación del nivel sérico de creatinfosfoquinasa (CPK) se ha observado en el flujo venoso femoral de las extremidades isquémicas, y en pacientes amputados por isquemia irreversible se ha observado la elevación de la CPK antes de la cirugía.<sup>9</sup>

### **Efectos de la isquemia en el músculo.**

Varios cambios bioquímicos ocurren durante la isquemia en el músculo esquelético, el metabolismo aeróbico se suspende y el metabolismo anaeróbico se activa, lo que lleva a un descenso en los fosfatos de alta energía (ATP).<sup>6, 10</sup> La baja tensión de oxígeno tisular, resulta en activación de la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDH-K), una enzima celular que inactiva la piruvato deshidrogenasa (PDH), y altera el metabolismo del piruvato producido durante la glucólisis.<sup>11</sup>

Lo anterior tiene como consecuencia la disminución de la actividad de la PDH, interfiere con la producción de acetil coenzima A, a partir del piruvato, y cambia el metabolismo del piruvato a la producción de lactato con la subsecuente acidosis y lesión tisular.<sup>1, 11</sup>

El ciclo de Krebs pierde intermediarios al afectarse el metabolismo del piruvato, produciendo una depresión de la fosforilación oxidativa y depleción de ATP causando la formación de especies reactivas del oxígeno contribuyendo al proceso de daño celular.<sup>1, 6, 10, 11</sup>

De forma secundaria las bombas iónicas dependientes de ATP fallan, produciendo una pérdida de los gradientes osmóticos, edema celular y lisis de las células musculares, con la liberación al torrente sanguíneo de algunos de sus componentes citoplasmáticos, entre estos la CPK, esta lesión es potencializada por anomalías de la temperatura y el pH.<sup>1, 11</sup>

## **Creatínfosfoquinasa y su papel como herramienta diagnóstica en las enfermedades musculares.**

Para evaluar el daño muscular; se ha utilizado el monitoreo de los niveles séricos de creatínfosfoquinasa, lactato deshidrogenada (DHL) y mioglobina.<sup>12, 13</sup> La creatina quinasa, también conocida como creatínfosfoquinasa (CPK), es una enzima utilizada para el diagnóstico de las enfermedades musculares, es un marcador diagnóstico preferido, porque contrario a otras enzimas presentes en el músculo esquelético (DHL, aldolasa y transaminasas), la CPK predomina relativamente en éste, no se eleva falsamente por la hemólisis y es liberada al torrente sanguíneo cuando hay daño celular.<sup>12, 14</sup> La CPK citoplásmica, es una proteína producto del cromosoma 19, es un dímero de 86,000 Daltons de peso molecular, que produce ATP para el uso en las células musculares por la catalización de la transferencia de un enlace de alta energía del fosfato de creatina -la mayor reserva de energía del músculo durante el reposo-, al difosfato de adenosina.<sup>12, 14, 15</sup>

La CPK existe en formas relativamente específicas de cada tejido en el cual esta presente, llamadas isoenzimas lo que permite una gran precisión diagnóstica, consta de 2 dímeros, M y B, los cuales combinados forman las isoenzimas CPK- MM, CPK BB y CPK MB.<sup>14, 15</sup> La isoenzima CPK MM constituye más del 95% de la CPK total del músculo esquelético, la isoenzima CPK BB predomina en el tejido cerebral y la CPK MB la encontramos en el músculo cardíaco, pero a pesar de que la CPK MB es útil en el diagnóstico de infarto agudo del miocardio, la CK MM es la isoenzima más abundante (mayor del 60%) en músculo cardíaco.<sup>14, 16, 17</sup>

La CPK corporal total esta contenida principalmente en el músculo esquelético, excediendo por mucho la concentración miocárdica, por lo que en condiciones normales, el suero contiene CPK que proviene principalmente del músculo esquelético, casi exclusivamente la

isoforma CK-MM.<sup>12, 18</sup> La aldolasa presente en el músculo esquelético, hígado y eritrocitos, no es considerada un buen parámetro diagnóstico de patología muscular esquelética, porque no es liberada fácilmente con el daño muscular y a menudo es alterada por muestras hemolizadas.<sup>12.</sup>

Los niveles séricos totales de CPK dependen de la edad, género, raza, masa muscular, actividad física y condiciones climáticas.<sup>19, 20</sup> Los valores normales de referencia, propuestos por Shumann y Klauke, y definidos como los que se encontraron dentro del percentil 97.5 de las muestras de referencia: de 145 U/l para las mujeres y de 171 U/l para los hombres.<sup>20</sup>

### **Utilidad de la CPK como factor predictor de la evolución en los pacientes con insuficiencia arterial aguda.**

Para evaluar el daño muscular en la insuficiencia arterial aguda se ha utilizado la determinación de CPK, su elevación ha sido asociada con una tasa alta de amputación en estos pacientes.<sup>13, 21, 22</sup> Recientemente se ha determinado el valor predictivo de la CPK normal y su elevación sérica en pacientes con isquemia aguda por un grupo de trabajo del Reino Unido, concluyendo que la sensibilidad para detectar amputación en este contexto es de 56.3%, en los pacientes estudiados esto correspondió a una elevación de la CPK 10 veces por arriba de lo normal, en comparación el riesgo fue de 4.6% para los pacientes con valores normales.<sup>22</sup> Esto es particularmente importante si consideramos que las manifestaciones clínicas tales como aparición marmórea de la piel, déficit motor, pérdida de la sensibilidad y ausencia de señales doppler en las arterias tibiales están fuertemente asociadas con amputación de la extremidad, sin embargo ninguno de estos datos clínicos tiene un valor predictivo positivo mayor de 50%.<sup>22</sup>

En contraste con la naturaleza categórica de los hallazgos clínicos, la CPK ofrece la posibilidad de construir un índice de riesgo de amputación, el cual aumentaría la sensibilidad en conjunto con la evaluación clínica para predecir la evolución de la extremidad.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Es posible predecir con los niveles séricos de creatinfosfoquinasa, si un paciente con insuficiencia arterial aguda de miembros pélvicos, conservará la extremidad afectada o sufrirá amputación, aún con la realización de un tratamiento de revascularización exitoso?

## **OBJETIVO:**

Demostrar la utilidad de la creatinfosfoquinasa sérica como un predictor para la amputación o preservación de la extremidad afectada en pacientes con insuficiencia arterial aguda de los miembros pélvicos.

## **HIPÓTESIS:**

Los niveles de creatinfosfoquinasa séricos, son un reflejo de la lisis de los miocitos esqueléticos, y la magnitud de su elevación es directamente proporcional al daño muscular, por lo tanto; a mayores niveles de ésta enzima es menos probable la viabilidad muscular en los pacientes con insuficiencia arterial aguda de los miembros pélvicos, aún con una revascularización exitosa.

## **JUSTIFICACIÓN.**

Los criterios para amputar o someter a revascularización a un paciente que ha sufrido un periodo prolongado de isquemia aguda de las extremidades inferiores se fundamenta en la mayoría de los casos en la información obtenida en el examen físico, debido a la sensibilidad de éste algunos pacientes con isquemia irreversible del músculo esquelético son sometidos a revascularización para resolver la oclusión y restablecer la perfusión sanguínea.<sup>23</sup> Estos pacientes posterior a la revascularización presentan liberación masiva al torrente sanguíneo de altas concentraciones de lactato, potasio, mioglobina y protones, lo que ocasiona el síndrome mionefrótico metabólico caracterizado por acidosis metabólica, hipercalemia, mioglobinuria, aumento del calcio intracelular y liberación de radicales libres, que se traducen en insuficiencia renal aguda, lesión pulmonar y falla multiorgánica, por lo que el paciente presenta la pérdida de la extremidad y además puede perder la vida.<sup>23, 24, 25,</sup>

El hecho de contar con un marcador sérico que se asocia fuertemente al daño isquémico irreversible como lo es la CPK, y la posibilidad de determinar su sensibilidad en la insuficiencia arterial aguda, permitiría tomar más fácilmente y con mayor seguridad la decisión de someter a un paciente a revascularización o amputarlo tempranamente para evitar una amputación secundaria con los riesgos que conlleva y el riesgo de muerte por las alteraciones hidroelectrolíticas y metabólicas de la isquemia-reperusión.

## MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS:

### a) Diseño del estudio.

Longitudinal.

Descriptivo.

Retrospectivo.

Observacional.

### b) Universo de trabajo.

Pacientes atendidos en el servicio de Admisión Continua e ingresados al servicio de Angiología y Cirugía Vascular del Hospital de Especialidades, del CMN SXXI, con el diagnóstico de insuficiencia arterial aguda de uno o de los dos miembros pélvicos, desde el mes de enero de 2004 al mes de marzo de 2008.

### c) Descripción de las variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medida	Escala
<b>Independiente.</b>				
<b>Creatínfosfoquinasa (CPK).</b>	Enzima creatínfosfoquinasa sérica, isoenzima MM.	Se registrará los niveles de CPK encontrados en el expediente. Determinados por el método de espectrofotometría. Tomando en cuenta las determinaciones de CPK desde su ingreso y hasta el quinto día posterior al tratamiento realizado.	Unidades internacionales por litro.	Cuantitativa de razón.



<b>Dependiente.</b>				
<b>Evolución de la extremidad.</b>	Las condiciones clínicas de la extremidad a los 10 días posteriores a su ingreso con el diagnóstico de insuficiencia arterial aguda. Tomando como parámetros únicos la amputación o la preservación de la extremidad.	Se determinará según las notas de evolución contenidas en el expediente clínico.	1.- Amputación 2.-Preservación.	Cualitativa nominal dicotómica.
<b>De confusión.</b>				
<b>Edad.</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Se calculará la edad del paciente por su número de filiación	Años cumplidos.	Cuantitativa de razón.
<b>Sexo.</b>	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra.	Se determinará el sexo del paciente de acuerdo a la exploración física registrada en el expediente clínico.	1.- Masculino. 2.- Femenino.	Cualitativa nominal dicotómica.
<b>Diabetes mellitus</b>	Conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre, diagnosticado por glucemia en ayuno mayor de 126 mg/dL o glucemia de 200 mg/dL dos horas posteriores a una sobrecarga oral de glucosa de 75 gramos.	Se determinará la presencia de diabetes mellitus por los antecedentes personales patológicos registrados en el expediente clínico.	1.- Si. 2.- No.	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Hipertensión arterial.</b>	Tensión arterial sistólica igual o mayor de 140 mmHg, tensión arterial sistólica igual o mayor de 90 mmHg	Se determinará la presencia de hipertensión arterial por los antecedentes personales patológicos registrados en el expediente clínico.	1.- Si. 2.- No.	Cualitativa nominal dicotómica

<b>Tabaquismo.</b>	Enfermedad crónica sistémica caracterizada por la adicción a inhalar el humo del tabaco.	Se determinará la presencia de tabaquismo por los antecedentes personales patológicos registrados en el expediente clínico.	1.- Si. 2.- No.	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Dislipidemia.</b>	Patología metabólica caracterizada por alteraciones en la concentración de los lípidos séricos. Colesterol total mayor de 240 mg/dL. Triglicéridos mayor de 200 mg/dL, Colesterol HDL menor de 35 mg/dL, Colesterol LDL de 160-180 mg/dL en ausencia de enfermedad coronaria y factores de riesgo.	Se determinará la presencia de dislipidemia por los antecedentes personales patológicos registrados en el expediente clínico.	1.- Si. 2.- No.	Cualitativa nominal dicotómica.
<b>Cirugía vascular previa.</b>	Antecedentes de procedimientos de cirugía vascular abiertos o endovasculares del tipo de derivaciones arteriales o exploraciones arteriales.	Se determinará la presencia de cirugía vascular previa por los antecedentes personales patológicos registrados en el expediente clínico.	1.- Si. 2.- No.	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Tipo de cirugía vascular previa.</b>	Procedimiento quirúrgico realizado antes de su ingreso.	Se determinará por lo registrado en los antecedentes personales patológicos del paciente.	1.- Derivación arterial. 2.- Exploración arterial.	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Duración de la isquemia hasta el inicio del tratamiento definitivo.</b>	Intervalo de tiempo, desde el inicio de la sintomatología de isquemia de la extremidad, caracterizada por dolor, palidez, hipotermia, alteraciones de la sensibilidad y de la movilidad, y ausencia de pulsos, hasta el inicio del tratamiento en el Servicio de Angiología.	Se determinará el tiempo de evolución de la isquemia, mediante lo referido por el paciente (al menos una de las manifestaciones citadas) y registrado en el padecimiento actual de la nota de ingreso al Servicio de Angiología, y lo registrado en las notas postoperatoria.	Horas.	Cuantitativa de razón.

<b>Manifestaciones de isquemia prolongada a su ingreso.</b>	<p>Son hallazgos a la exploración física o referidos por el paciente que se han asociado con isquemia aguda prolongada, y que consisten en apariencia "marmórea" de la piel (<i>Es la presencia de áreas de color violáceo alternadas con zonas de la piel de color normal, que presenta el paciente con isquemia aguda prolongada</i>) déficit sensorial (<i>Es la disminución o la pérdida del tacto fino y grueso, la sensación de presión y temperatura, y la propiocepción</i>), déficit motriz (<i>Es la disminución de la fuerza o abolición de los movimientos voluntarios de la extremidad afectada</i>), y ausencia de señal doppler (<i>Es la incapacidad de detectar flujo arterial mediante el doppler continuo, que transduce el movimiento de los eritrocitos a una gráfica lineal y a un sonido fásico</i>).</p>	<p>Se determinarán mediante lo referido en la nota de ingreso contenida en el expediente clínico.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Apariencia "marmórea" de la piel.</li> <li>2.- Déficit sensorial.</li> <li>3.- Déficit motriz.</li> <li>4.- Ausencia de señal doppler.</li> <li>5.- Múltiples.</li> </ol>	<p>Cualitativa nominal politómica.</p>
<b>Tratamiento realizado.</b>	<p>Es el tipo de terapéutica proporcionada al paciente.</p>	<p>Se determinará el tipo de tratamiento según el procedimiento registrado en la hoja de cirugía y notas de evolución, que se encuentran en el expediente clínico.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Exploración arterial.</li> <li>2.- Derivación arterial.</li> <li>3.- Anticoagulación.</li> <li>4.- Endovascular.</li> </ol>	<p>Cualitativa nominal politómica.</p>
<b>Sitio de la oclusión.</b>	<p>Es el segmento arterial ocluido encontrado durante la cirugía.</p>	<p>Se determinará por los hallazgos transoperatorios registrados en la hoja de cirugía.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.- Sector aortoiliaco.</li> <li>2.- Arterias Femorales.</li> <li>3.- Arterias poplítea y</li> </ol>	<p>Cualitativa nominal politómica.</p>

			tibiales.	
<b>Amputación de la extremidad como primer tratamiento a su ingreso al servicio.</b>	La extremidad afectada por isquemia aguda se amputa como primer tratamiento a su ingreso.	Se determinará mediante lo registrado en las notas de evolución que contiene el expediente clínico	1.- Si. 2.- No.	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Amputación de la extremidad posterior a cirugía de revascularización.</b>	La extremidad afectada por isquemia aguda, se revasculariza como primer tratamiento, y posteriormente por la falla de éste, se amputa dentro de los 10 días posteriores al inicio del cuadro clínico.	Se determinará mediante lo registrado en las notas de evolución que contiene el expediente clínico	1.- Si. 2.- No.	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Muerte.</b>	Es el cese de las funciones orgánicas necesarias para la vida.	Se determinará mediante las notas de evolución si el paciente falleció dentro de los 10 primeros días posteriores al inicio del cuadro clínico,	1.- Si. 2.- No.	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Causa de la muerte.</b>	Es la etiología del cese de las funciones orgánicas necesarias para la vida.	Se determinará por lo contenido en la nota de alta por defunción contenida en el expediente clínico.	1.- Síndrome coronario agudo. 2.- Falla multiorgánica. 3.- Insuficiencia renal aguda. 4.- Otra.	Cualitativa nominal politómica.
<b>Condiciones de egreso.</b>	Es el estado clínico de la extremidad al 10° día posterior al inicio del cuadro clínico.	Se determinará según la nota de alta contenida en el expediente clínico.	1.- Función y sensibilidad restablecida con pulsos distales. 2.- Función y sensibilidad restablecida sin pulsos distales. 3.- Secuela del tipo de parálisis y/o hipoestesia. 4.- otro.	Cualitativa nominal politómica.

**Selección de la muestra:**

**a) Tamaño de la muestra:**

Como es un estudio de relación y retrospectivo, se estudió a todos los pacientes con el diagnóstico de insuficiencia arterial aguda que cumplieron los criterios de inclusión dentro del expediente clínico, del periodo del 1 de enero del año 2004 al 31 de marzo del año 2008.

**b) Criterios de selección:**

i. Criterios de inclusión:

- a. Edad mayor de 18 años.
- b. Pacientes con cuadro clínico de insuficiencia arterial aguda de inicio dentro de los 7 días previos a su ingreso, independientemente de la gravedad del cuadro.
- c. Pacientes con determinación sérica de CPK a su ingreso al servicio de Admisión Continua y determinaciones seriadas posteriores.

ii. Criterios de no inclusión:

- a. Pacientes con diagnóstico a su ingreso a admisión de convulsiones, enfermedades del tejido conectivo, miositis viral o hipertermia maligna.
- b. Pacientes con enfermedad tiroidea sin tratamiento.
- c. Historial de inyecciones intramusculares repetidas recientes,
- d. Enfermedad arterial irreconstruible conocida al momento de su admisión.
- e. Pacientes con trauma vascular.
- f. Pacientes con dolor abdominal a su ingreso.
- g. Pacientes con falla orgánica múltiple o claramente moribundos a su ingreso, que no eran candidatos a tratamiento quirúrgico.

iii. Criterios de exclusión:

- a. Pacientes que presentaron IAM a su ingreso o durante su estancia hospitalaria.

- b. Pacientes que durante su estancia hospitalaria presentaron algún episodio de isquemia en un sitio diferente a las extremidades inferiores.
- c. Pacientes que presentaron varios eventos de insuficiencia arterial aguda de la misma extremidad, durante el periodo del estudio.

### **Procedimientos:**

Se realizó una búsqueda en la base de datos (EXCEL. Microsoft, Inc. 2007) de pacientes del servicio de Angiología y Cirugía Vascular, tomando como rango desde enero del año 2004 hasta el mes de marzo de 2008, seleccionando todos los que estaban registrados con el diagnóstico de insuficiencia arterial aguda de extremidades inferiores. Posteriormente, con los datos referentes a nombre completo y número de seguridad social, se acudió al archivo general del hospital, para realizar la revisión de los expedientes. Depurando a los pacientes que cumplían según los expedientes los criterios para ingresar al estudio. Como siguiente paso se realizó la recolección de los datos en los formatos destinados para tal propósito y posteriormente la concentración de los datos y el análisis estadístico.

### **Análisis estadístico:**

#### a) Recolección de datos

Las cuantificaciones de los datos, se registró en la hoja de recolección de datos mostrada en el anexo I.

#### b) Organización de datos

Los datos se vaciarán en una hoja de Microsoft Excel para la rápida identificación de casos especiales.

#### c) Presentación de datos.

La presentación de los datos se realizó con estadística descriptiva y gráficas de acuerdo al tipo de variable, cuantitativa o cualitativa.

d) Análisis de la información.

Los datos se procesaron por medio de los programas de análisis informático JMP (SAS Institute, Cary, NC, USA. 2008) y SPSS (Statistical Package for the Social Sciences. Chicago, Illinois. 2008) a través de un análisis de regresión logística, además de pruebas de sensibilidad y especificidad por curvas ROC.

e) Interpretación de datos.

La formación de la ecuación de probabilidad de la regresión logística se elaboró cuando las variables tenían una significancia menor a 0.05, las curvas ROC, cuando observaron una pendiente mayor al 50% de probabilidad.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El presente estudio se basa en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989; 49ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000. Ley general de salud mexicana. Reglamento del IMSS.

## **RESULTADOS.**

### **Estudio de los pacientes y exclusiones.**

Se realizó una selección de 350 pacientes en la base de datos del servicio, se solicitaron al Archivo Clínico, localizándose aproximadamente sólo la mitad de los expedientes; sobre los que se aplicaron los criterios de selección; por motivos administrativos no se tuvo acceso a los datos de los pacientes que fallecieron, por lo que no se incluyeron en el análisis.

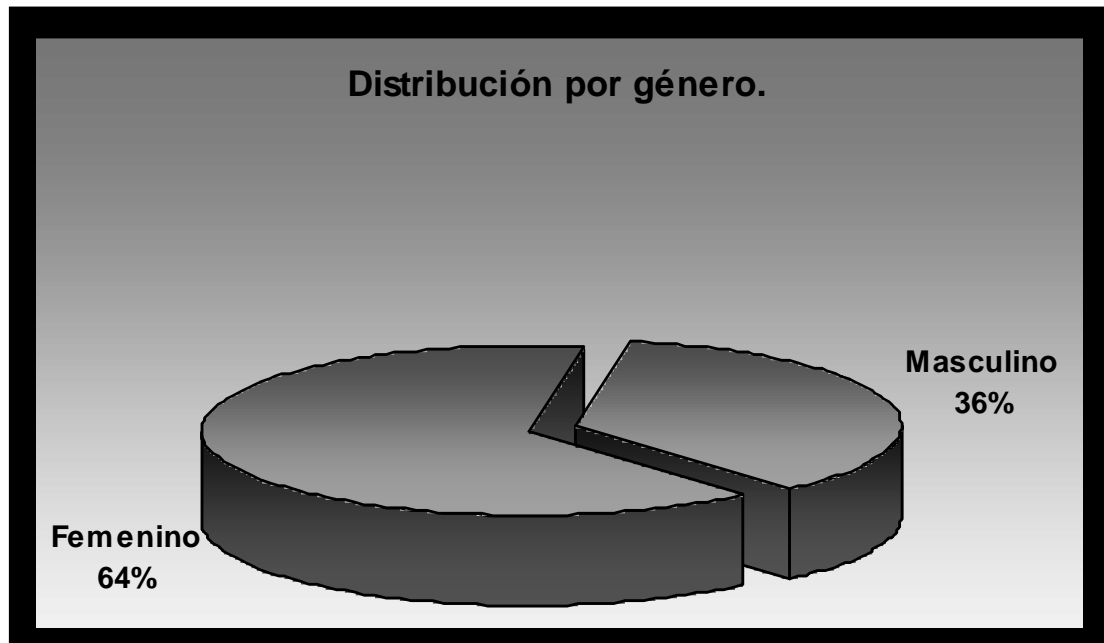
Del resto de los expedientes sólo 131 contenían todos los datos de las variables estudiadas, excepto la creatínfosfoquinasa, la cual estaba determinada al ingreso y los tres días de estancia intrahospitalaria en todos, y solo en algunos estaba determinada al cuarto y al quinto día, por lo que se decidió realizar el análisis estadístico sólo tomando en cuenta la CPK al ingreso y los tres días de estancia intrahospitalaria. Al final de aplicar los criterios de selección sólo se trabajó con los datos de 131 pacientes.

### **Estudio demográfico.**

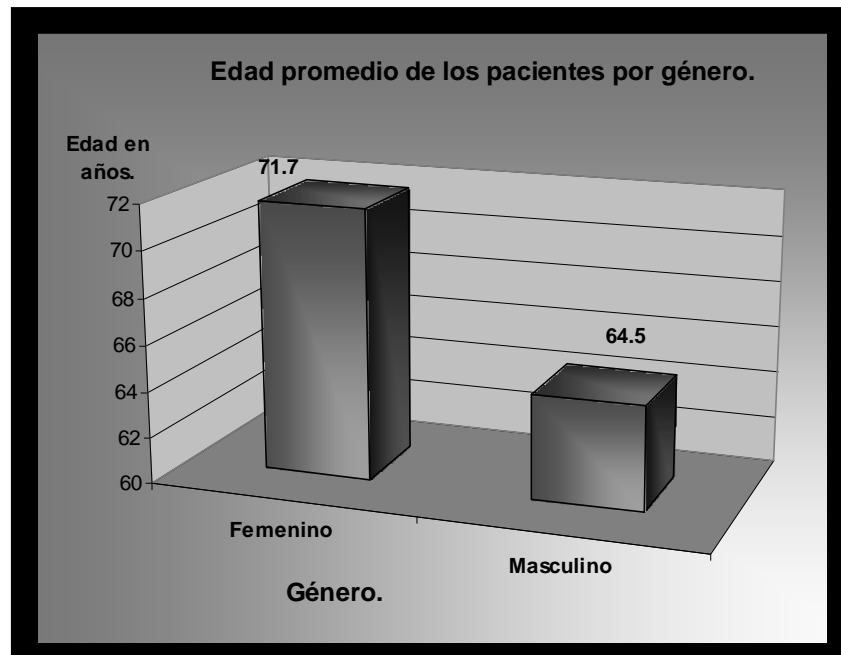
En el estudio demográfico observamos que del total de pacientes 84 fueron del género femenino y 47 del masculino, la edad promedio para el primer grupo fue de 71.7 años y para el segundo de 64.5 años, para ambos fue de 69.2 años al ingreso al servicio, datos que hemos presentado en las gráficas I y II.



**Gráfica I.**



**Gráfica II**



El promedio de horas de isquemia a su ingreso al servicio fue de 43.8 horas y como se verá más adelante no tuvo esta variable una relación directa con la evolución del paciente hacia la amputación o hacia la preservación de la extremidad.

**Tabla I. Estudio demográfico. (n=131)**

Variable.	Datos.
Sexo.	n
Femenino.	84
Masculino.	47
Edad (años).	69.2
Hombre.	64.5
Mujer.	71.7
Duración de los síntomas (horas).	43.8
Cirugía vascular previa.	26
Exploración.	14
Derivación.	12
El valor de los datos es la media.	

Se documentó antecedente de cirugía vascular previa en 26 pacientes, 14 con exploración arterial y tromboembolectomía y 12 con derivación arterial.

### **Evolución de los pacientes.**

La evolución y el tratamiento de los pacientes, se resume en la Tabla II, a 74.8% se les realizó exploración y trombectomía, a 12.97% se les realizó derivación arterial por la imposibilidad de restablecer la perfusión arterial con la trombectomía, y 6.87% de los pacientes fueron sometidos a trombectomía y endarterectomía de los segmentos ocluidos; no

se realizaron tratamientos endovasculares ni manejo médico (anticoagulación) a ninguno de los pacientes.

De los pacientes sometidos a amputación, 6 (4.58%) lo fueron de forma primaria, es decir, no se realizó cirugía de revascularización previa, los restantes 13 (9.92%) fueron sometidos previamente a cirugía de salvamento de la extremidad fallida, a 7 de los pacientes se les efectuó exploración arterial y trombectomía, a 3 se les construyó una derivación arterial y los 3 restantes fueron sometidos a trombectomía y endarterectomía en el mismo tiempo quirúrgico, en el postoperatorio se documentó isquemia irreversible o síndrome de isquemia-reperusión por lo que fueron amputados de forma secundaria.

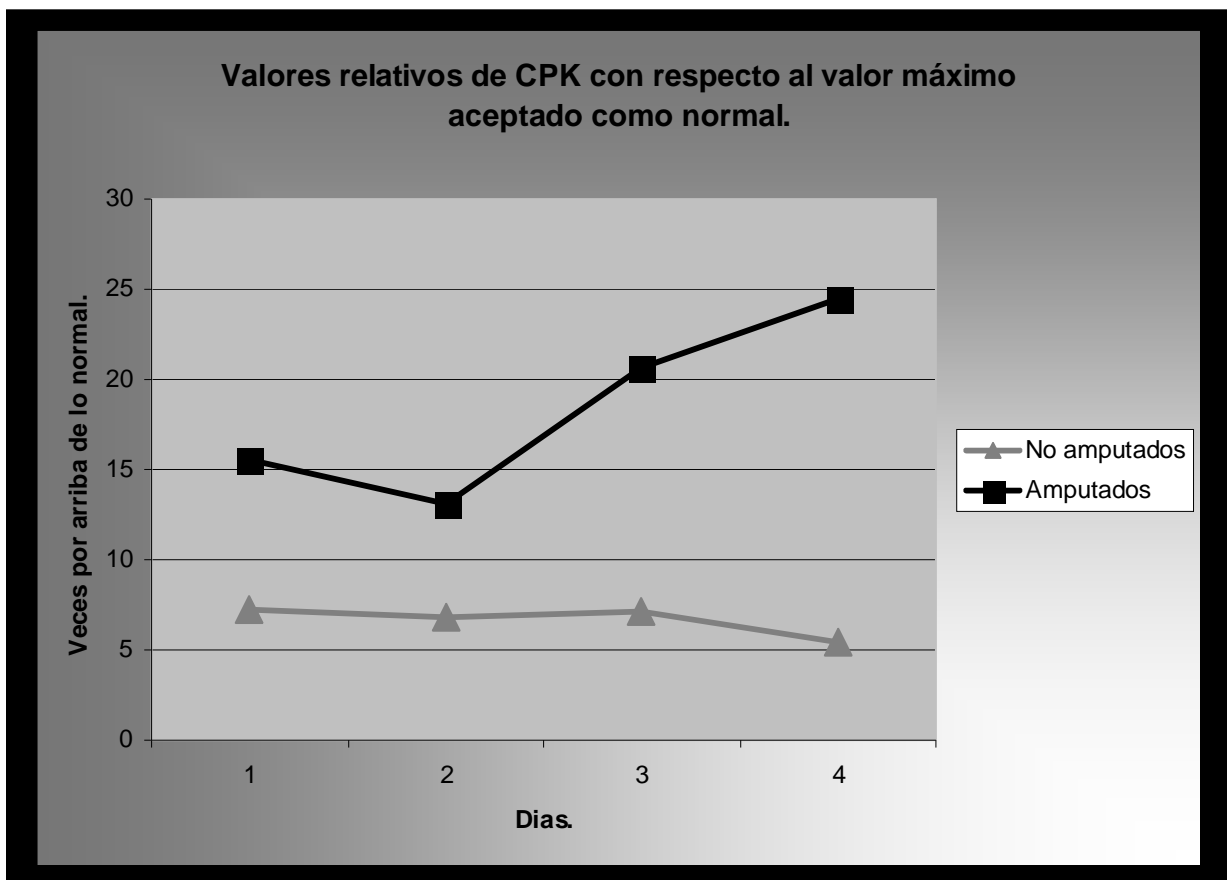
**Tabla II. Tratamientos realizados. (n= 131)**

	n (%)
Exploración y trombectomía.	98 (74.82)
Derivación arterial.	17 (12.97)
Anticoagulación.	0 (0)
Tratamiento endovascular.	0 (0)
Endarterectomía y trombectomía.	7 (6.87)
Amputación.	19 (14.50)
Primaria.	6 (4.58)
Secundaria.	13 (9.92)

### Exámenes séricos.

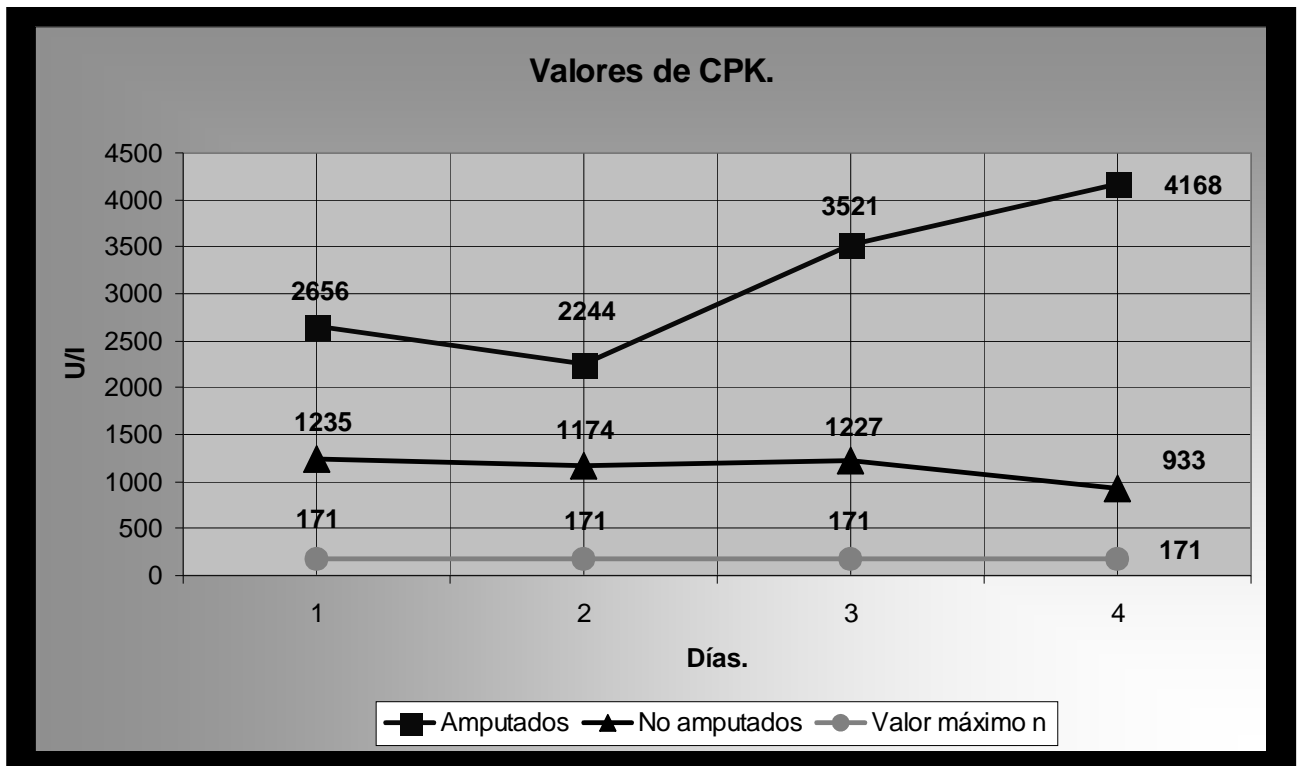
Tomando 171 U/l como el valor máximo normal para la CPK, observamos que los pacientes que preservaron la extremidad tuvieron una elevación de la CPK 7.2 veces por arriba de lo normal a su ingreso, el primer día 6.86, 7.17 el segundo y el tercero 5.45 veces por arriba de lo normal, en contraste con los pacientes amputados, éstos tuvieron 15.53 veces por arriba de lo normal la CPK a su ingreso a la unidad hospitalaria, el primer día 13.2, el segundo 20.59 y el tercero 24.51. La media de elevación de la CPK en los pacientes no amputados fue de 6.67 y en los amputados fue de 18.43 veces el valor máximo; datos que se observan en la gráfica III, para su comparación.

Gráfica III.



En la gráfica IV, observamos la media de los niveles totales de CPK, de acuerdo a su ingreso y al día de estancia intrahospitalaria, se comparan el grupo de amputados, el grupo que preservó la extremidad y se grafica el valor normal esperado como referencia.

**Gráfica IV. Valores de CPK de acuerdo a la evolución del paciente.**



**Factores predictivos en amputación.**

Se realizaron tablas de contingencia para cada factor de riesgo, calculando sensibilidad, especificidad, VPP y VPN.

**Tabla III. Tabla de contingencia para el tabaquismo y preservación de la extremidad.**

Preservación de la extremidad.		
No.	Si.	Total.

		Amputado.		
<b>Tabaco</b>	Presente.	12	45	57
	Ausente.	7	67	74
	Total.	19	112	131

**Sensibilidad: 0.591. Especificidad: 0.632. VPP: 0.903. VPN: 0.211.**

**Tabla IV. Tabla de contingencia para la HAS y la preservación de la extremidad.**

		<b>Preservación de la extremidad.</b>		
		No.	Si.	Total.
		Amputado.		
<b>HAS</b>	Presente.	14	64	78
	Ausente.	5	48	53
	Total.	19	112	131

**Sensibilidad: 0.429. Especificidad: 0.753. VPP: 0.906. VPN: 0.179.**

En la Tabla V, colocamos a los factores de riesgo y los resultados del análisis para determinar su relación con la amputación, observando que la CPK fue el factor que tuvo una relación estadística más fuerte con el tratamiento radical.

El Odds Ratio fue de 5.75 para la CPK al ingreso, 10.22 para la CPK determinada el primer día de estancia intrahospitalaria, y 15 para el segundo, el tercer día fue de 4.01. Además observamos para el tabaquismo y la HAS un Odds Ratio de 2.09 y 2.55 respectivamente.

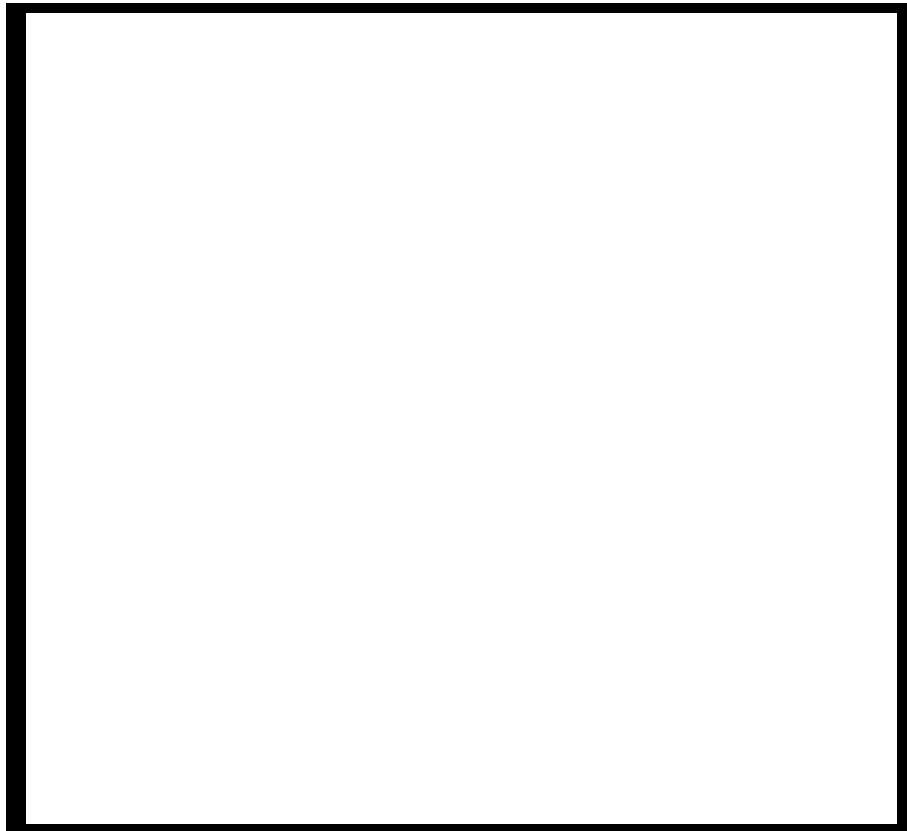
**Tabla V. Factores predictivos para amputación.**

	<b>Coef.</b>	<b>Sign.</b>	<b>Sens.</b>	<b>Esp.</b>	<b>VP</b>	<b>VN</b>	<b>FP</b>	<b>FN</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>OR</b>
<b>Dm</b>	-0.0566	0.84	0.714	0.263	80	5	32	14	0.851	0.135	0.89
<b>HAS</b>	0.3709	0.18	0.429	0.737	48	14	64	15	0.906	0.179	<b>2.09</b>
<b>Tabc</b>	0.4685	0.06	0.591	0.632	67	12	45	7	0.903	0.211	<b>2.55</b>
<b>Card.</b>	-0.1777	0.480	0.491	0.421	55	8	57	11	0.491	0.421	0.70
<b>IAC</b>	0.1346	0.593	0.643	0.421	72	8	40	11	0.867	0.167	1.3
<b>Dislp.</b>	0.0963	0.779	0.866	0.158	97	3	15	16	0.858	0.167	1.21
<b>CPK- Ingreso</b>	0.0005	0.6936									<b>5.75</b>
<b>CPK-1</b>	0.0001	0.05									<b>10.22</b>
<b>CPK-2</b>	0.00125	0.0047									<b>15</b>
<b>CPK-3</b>	0.003	0.0368									4.01

**Factor predictivo de la CPK.**

Se construyeron curvas ROC para la CPK, los niveles de CPK fueron expresados como una proporción del nivel máximo normal, (170 U/l), la Gráfica V, nos muestra que existe una relación muy fuerte y significativa entre la CPK y los pacientes que fueron sometidos a amputación, el área bajo la curva fue de 0.86565, estos datos muestran que altos niveles de CPK están asociados con un alto riesgo de amputación.

### **Gráfica V. Curva ROC de la CPK sérica como prueba predictiva para amputación.**



### **Discusión.**

Ningún dato obtenido durante la exploración física de un paciente con insuficiencia arterial aguda, tiene un valor predictivo positivo mayor de 50% para la amputación, en este contexto y con el fin de encontrar herramientas que mejoren la capacidad de establecer el pronóstico de un paciente, hemos analizado las condiciones patológicas comúnmente encontradas en los pacientes con cuadros de insuficiencia arterial aguda, para saber si éstas tienen una relación significativa con la evolución de un paciente hacia la pérdida de la extremidad, de las variables categóricas sólo los antecedentes de tabaquismo e hipertensión se relacionaron significativamente con mala evolución, calculando un Odds Ratio de 2.55 y 2.09 respectivamente; en cambio la diabetes mellitus, la insuficiencia arterial crónica, el



antecedente de cirugía vascular, la cardiopatía isquémica y la dislipidemia no mostraron en nuestro análisis una relación significativa, aunque algunas de estas condiciones se han postulado como factores de riesgo.

La creatínfosfoquinasa en cambio, mostró una fuerte relación con la amputación cuando su nivel se encontró elevado a su ingreso a la unidad hospitalaria y en los dos días subsecuentes, en contraste el riesgo fue bajo cuando el nivel de CPK fue normal a su ingreso y en los dos días subsecuentes.

La CPK en los pacientes que preservaron la extremidad no se elevó más allá de 7.2 veces por arriba del valor normal, en cambio la elevación fue de al menos 13.2 veces por arriba del valor normal y como máximo observado 24.51, nuestro artículo de referencia tuvo resultados en los que la elevación del nivel de CPK 10 veces por arriba de los normal confería un riesgo de amputación cercano al 100%.

La curva ROC fue determinante para afirmar que la CPK sérica elevada a su ingreso y en los dos días subsecuentes tiene una relación muy fuerte con la amputación, dado que el área bajo la curva fue de 0.86565, muy similar a otro grupo de trabajo que determinó en un estudio similar un área bajo la curva de 0.87.

El tiempo de isquemia no se asoció con riesgo de amputación, aunque algunos pacientes entraban en nuestra definición operativa de insuficiencia arterial aguda y tenían más de 100 horas de evolución, esto es probable que se deba principalmente al diferente grado de desarrollo de colateralidad arterial en cada paciente, al segmento arterial ocluido y a la diferente tolerancia a la isquemia.

Tuvimos resultados semejantes con nuestro principal artículo de referencia sobre todo en lo que respecta a los resultados arrojados por la curva ROC y la elevación relativa de la CPK respecto a su nivel máximo normal asociado con amputación.

Sin embargo conocemos los límites y sesgos que supuso, no trabajar con todos los pacientes del periodo de tiempo propuesto y el hecho de no poder acceder a los expedientes de los pacientes que fallecieron, muchos de ellos probablemente de forma secundaria a un síndrome de isquemia-reperfusión posterior a una revascularización.

## **Conclusiones.**

La determinación de CPK sérica en los pacientes con insuficiencia arterial aguda, a su ingreso a la unidad hospitalaria puede ser útil, simple, de bajo costo, y una prueba rápida que facilite la decisión de revascularizar o amputar al paciente. Otorgando al paciente el beneficio de prevenir un síndrome de isquemia-reperfusion potencialmente mortal y las complicaciones inherentes a una segunda cirugía para amputación secundaria.

El cirujano vascular y general se beneficiarían al tener un elemento más de naturaleza objetiva para la toma de decisiones, y el médico de primer contacto conocería el riesgo de amputación del paciente, con lo que tomaría medidas más tempranas para prevenir la pérdida de la extremidad.

Es un marcador sérico, cuya determinación habitualmente se encuentra disponible en unidades de segundo y tercer nivel, por lo que debería ser de rutina en la evaluación primaria de estos pacientes y en su referencia.

Además el carácter cuantificable de la prueba, invita a realizar más estudios para elaborar un índice numérico de riesgo de amputación o uno mixto que tome en cuenta los hallazgos clínicos con el fin de mejorar el valor predictivo positivo.

**ANEXOS.**

**Anexo I.  
Formato de recolección de datos.**

Nombre del paciente:	NSS:	Fecha de ingreso:
	Valor	Código y rango.
Edad.		18 a 100 años.
Sexo.		1 mujer, 2 hombre.
Diabetes mellitus.		1 si, 0 no.
Hipertensión arterial.		1 si, 0 no.
Tabaquismo.		1 a 50 años de evolución.
Dislipidemia.		1 si, 0 no.
Cirugía vascular previa.		1 si, 0 no.
Tipo.		1 derivación, 2 exploración., 0 no.
Duración de la isquemia hasta inicio del tratamiento definitivo.		1 a 168 horas.
Manifestaciones de isquemia prolongada a su ingreso.		
		1 Apariencia "marmórea" de la piel. 2 Hipoestesia o anestesia de la extremidad. 3 Déficit motriz de la extremidad. 4 Ausencia de señal doppler arterial. 5 Múltiples.
Tratamiento realizado.		1 Exploración arterial 2 Derivación. 3 Anticoagulación. 4 Endovascular. 5 Amputación.
Sitio ocluido.		1 Sector aortoiliaco. 2 Art. Femorales. 3 Art. poplítea y tibiales.
CPK a su ingreso		1-n Unidades por litro.
CPK el 1° día postratamiento.		1-n Unidades por litro.
CPK el 2° día postratamiento.		1-n Unidades por litro.
CPK el 3° día postratamiento.		1-n Unidades por litro.
CPK el 4° día postratamiento.		1-n Unidades por litro.
CPK el 5° día postratamiento.		1-n Unidades por litro.
Preservación de la extremidad a los 10 días.		1 si, 0 no.
Amputación como primer tratamiento a su ingreso.		1 si, 0 no.
Amputación posterior a revascularización.		1 si, 0 no.
Muerte.		1si, 0 no.
Causa		1 Evento coronario. 2 Falla multiorgánica. 3 Insuficiencia renal aguda. 5 Otro (anotar) 0 No aplica.
Condiciones de egreso del servicio de Angiología.		1 Función y sensibilidad restablecida, con pulsos distales. 2 Función y sensibilidad restablecida, sin pulsos distales. 3 Secuela (parálisis, déficit sensitivo).

El valor 0, se indicará cuando no pueda determinarse alguna de las opciones.

## **Anexo II.**

### ***Glosario.***

- a) *Revascularización*: Procedimientos quirúrgicos o endovasculares (percutáneos), que se realizan para restablecer la perfusión sanguínea en una extremidad isquémica.
  
- b) *Trombosis in situ*: Oclusión de una arteria con enfermedad aterosclerosa, en un sitio de estenosis crítica, por activación de los factores de la coagulación.
  
- c) *Señal doppler*: Es la detección del flujo sanguíneo arterial o venoso mediante un ultrasonido de onda continua, que transluce la señal como una onda sonora o un gráfica lineal.
  
- d) *Isquemia irreversible*: Son los cambios en los miocitos del músculo esquelético a nivel del núcleo, organelos y membrana celular, secundarios principalmente a la falta de oxígeno y biomoléculas básicas, que son incompatibles con la vida.
  
- e) *Enfermedad arterial irreconstruible*: Patología degenerativa de las arterias que condiciona estenosis u oclusión, con isquemia secundaria, la cual nos es posible tratar con métodos de revascularización quirúrgicos o endovasculares.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Platz TA, Wilson JS, Kline JA, Rushing G, Parker JL, Moore EM, Southern FN. The Beneficial Effects of Dichloroacetate in Acute Limb Ischemia. *Mil Med* 2007; 172: 628-633.
2. Inhken K, Wildhirt S, Inhken O, Hill Bradley, Meier A, Zarins C, et al. Skeletal Muscle reperfusion Injury: Reversal by Controlled Limb Reperfusion. *Vasc Surg* 2001; 35:149-155.
3. Jivegard L, Holm J, Shersten T. Acute Limb Ischemia due to arterial embolism or thrombosis: Influence of limb ischemia versus preexisting cardiac disease on postoperative mortality rate. *J Cardiovascu Surg* 1988; 29:32-36.
4. Vogt PR, Ludwig KS, Pagotto E, Lijovic T, Turina M. Simplified, controlled limb reperfusion and simultaneous revascularization for acute aortic occlusion. *J Vasc Surg* 1996;23:730-733.
5. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FG. TASC II - Inter-Society Consensus for the Management of PAD. *J Vasc Surg* 2007;45:A1-A4,S1-S68.
6. Wilhelm MP, Schlensak C, Hoh A, Knipping L, Mangold G, Rojas DD, et al. Controlled reperfusion using a simplified perfusion system preserves function after acute and persistent limb ischemia: A preliminary study. *J Vasc Surg* 2005;42:690-694.
7. Earnshaw J. Demography and etiology of acute leg ischemia. *Semin Vasc Surg* 2001;14:86-92.
8. Ljungmann C, Holmber L, Bergquist D, Bergström R, Adami H. Amputation risk and survival after embolectomy for acute arterial ischemia. Time trends in a defined Swedish population.

9. Eur J Vasc Endovasc Surg 1996;11:176-182. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. N Engl J Med 1998;338:1105-1111.
10. Mc Cord JM. Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. N Engl J Med 1985;312:159-62.
11. Wilson JS, Rushing G, Johnson BL, Kline JA, Back MR, Bandyk DF. Dichloroacetate Increases Skeletal Muscle Pyruvate Dehydrogenase Activity During Acute Limb Ischemia. Vasc Endovasc Surg 2003;37:191-195.
12. Gasper MC, Gilchrist JM. Creatine kinase a review of its use in the diagnosis of muscle disease. Med Health 2005;88:398-403.
13. Mohler E, Mantha S, Miller AB, Poldermans D, Cropp AB, Aubin LB, et al. Should troponin and creatinine kinase be routinely measured after vascular surgery?. Vasc Med 2007;12:175-181.
14. Brow TD, Kakkar VV, Das SK. The significance of creatine kinase in cardiac patients with acute limb ischaemia. J Cardiovasc Surg 1999;40:637-644.
15. Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. Br Med Bull 2007;81:209-230.
16. Fritz-Wolf K, Chnyder T, Walliman T, Kabsh W, Structure of mitochondrial creatine kinase. Nature 1996;38:1341-1345.
17. Ruiz MA, Calafell MF, Ruiz JA, Fernandez RE. Macro creatine kinase: illness marker. Practical guide for the management. Ann Med Interne 2006;23: 272 –275.
18. de Meyer AR, Fikkers BG, de Keijzer MH, van Engelen BG, Drenth JP. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey. Intensive Care Med 2003;29:1121– 1125.

19. 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;27:303-311.
20. Shumman G, Klauke. New IFCC reference procedures for determination of catalytic activity concentrations of the five enzymes in serum: preliminary upper reference limitis obtained in hospitalized subjects. *Clin Chem Acta* 2003;327: 69-79.
21. Badhwar A, Forbes T, Lovell MB, Dungey AA, McCarter AD, Scott JR, et al. Chronic lower extremity ischemia: a human model of ischemic tolerance. *J can chir* 2004;47:352-358.
22. Currie IS, Wakelin SJ, Lee AJ, Chalmers RT. Plasma creatine kinase indicates major amputation or limb preservation in acute limb ischemia. *J Vasc Surg* 2007;45:733-739.
23. Haimovici H. Arterial embolism with acute massive ischemic myopathy and myoglobinuria. *Surgery* 1960;47: 739-747.
24. Ascher E, Hanson JN, Cheng W, Hingorani A, Scheiman M. Glycine preserves and decreases necrosis in skeletal muscle undergoing ischemia and reperfusion injury. *Surgery* 2001;129:231-235.
25. Ferrante RJ, Hobson RW, Miyasaka M, Granger N, Duran WN. Inhibition of white blood cell adhesion at reperfusion decreases tissue damage in postischemic striated muscle. *J Vasc Surg* 1996;24:187-193.
26. Kearns SR, Moneley D, Murray P, Kelly C, Daly AF. Oral vitamin attenuates acute ischaemia-reperfusion injury in skeletal muscle. *J Bone Joint Surg* 2001;83:1202-1206.