

11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA 44
DE MEXICO 24

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Gineco Obstetricia
"Luis Castelazo Ayala"

CORRELACION DE LA CREATININ FOSFOKINASA Y
SUS ISOENZIMAS CON PATRONES PROGRESIVAMEN-
TE OMINOSOS DE LA PRUEBA SIN ESTRES Y EL
RESULTADO PERINATAL

8 III 90
[Handwritten signature]

TESIS DE POSGRADO

Presentada por:

DRA. LETICIA DIAZ VALLADARES

En opción al Título de:
GINECO - OBSTETRA

[Handwritten signature]

Colaboradores: Dra. Rosa María Barraza Espinoza
Dr. Antonio Corona Rodríguez
Dr. Gualberto Rodríguez Cueto
Dra. Ana María Rivera Villarreal
Q.F.B. Rosa Elba Galván Duarte

FEBRERO 1990

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

I N D I C E

CONTENIDO	PAG.
ANTECEDENTES CIENTIFICOS	1
JUSTIFICACION	17
HIPOTESIS	20
OBJETIVOS	21
MATERIAL Y METODO	23
RESULTADOS	30
COMENTARIO Y CONCLUSIONES	39
BIBLIOGRAFIA	44

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La muerte perinatal ocurre con una tasa de 12.5 por 1,000 nacidos vivos, que aumenta de manera desproporcionada hasta 65 por 1000 nacidos vivos con factores de riesgo materno identificado, como diabetes mellitus, toxemia, cardiopatías, colagenopatías, etc. (1)

La asfixia fetal es el principal factor contribuyente a las muertes perinatales en casi el 60% de los casos registrados; en tanto que las anomalías congénitas mayores del desarrollo fetal, contribuyen con un 10 a 20% de los restantes. (1,2)

La asfixia prolongada puede tener efectos patológicos importantes y permanentes; de tal manera, que la asfixia leve puede no ocasionar daño cerebral permanente; mientras que la asfixia grave causa la muerte poco después del nacimiento por daño miocárdico, también se puede encontrar edema cerebral y necrosis hemisférica. Los niveles intermedios de asfixia ocasionan daño neurológico permanente, con diversas manifestaciones, em-

pezando con lesiones talámicas y del tallo cerebral. También se ha demostrado que la asfixia prolongada ocasiona bradicardia e inclusive muerte fetal por bloqueo cardiaco. (2)

No es fácil diferenciar clínicamente el estrés fetal del sufrimiento fetal (SF), estas dos entidades (aún -- cuando es probable que representen un espectro de eventos) por lo general, se consideran una sola entidad. -- Una de las primeras asociaciones de alteración fetal -- fué la disminución de la frecuencia cardíaca fetal (FCF) durante el trabajo de parto. Posteriormente, se describieron los signos clínicos clásicos de sufrimiento fetal durante el trabajo de parto, incluyendo la presencia de líquido amniótico meconial, taquicardia o bradicardia -- fetal, etc. (3)

Cuando no existen otros indicadores de sufrimiento fetal se ha referido que la presencia de meconio está asociada con rangos de mortalidad perinatal de hasta 4.5 a 8.8%, cuando es eliminado por primera vez durante el tra

bajo de parto; acompañado de desaceleraciones de la frecuencia cardiaca fetal tardías o variables es grave. Pero la presencia de meconio por sí misma no es un signo de sufrimiento fetal, ni predice el desenlace en el neonato. (4) De manera que la presencia de meconio en el líquido amniótico sin signos de asfixia fetal, demostrados por desaceleraciones tardías o acidosis en sangre del cuero cabelludo fetal, hasta donde se ha demostrado no es indicativo de sufrimiento fetal. No obstante parece que el tono vagal y la madurez fetal se asocian en forma más certera a la evacuación de meconio por el feto. (4)

En el feto, a diferencia de lo que sucede en el adulto, la estimulación adrenérgica persistente llega a ocasionar bradicardia. Cuando el estímulo que desencadena el estrés persiste el feto por lo general responde con vasoconstricción periférica, manteniendo un flujo continuo a sus glándulas suprarrenales, cerebro, corazón y -circulación umbilical. La persistencia de la hipoxia -- produce inicialmente disminución de la contractibilidad y gasto cardiaco, esto inicia el círculo vicioso de dis-

minución del flujo sanguíneo cerebral y lleva finalmente a la lesión encefálica. (1,2,3).

En años anteriores la presencia de bradicardias, taquicardias, irregularidades de la FCF, eliminación de meconio en presentación de vértice se aceptaban como pruebas de sufrimiento fetal. Actualmente se sabe que son indicadores inespecíficos; sin embargo están relacionados con incremento de la incidencia de morbimortalidad perinatal. (4)

La valoración de Apgar se desarrolló como un método de evaluación inicial del recién nacido y fué usado como índice de asfixia. No obstante, la calificación de Apgar no ha mostrado ser específica de hipoxia y no se correlaciona bien con otros indicadores de asfixia intrauterina. (3, 4, 5).

El equilibrio acidobásico sufre cambios en forma constante. Saling (1962) fué el primero en describir la técnica para determinar el pH capilar fetal en sangre de cuero cabelludo. Al inicio del trabajo de par-

to los valores promedios de pH son de 7.25 a 7.35. Al avanzar el trabajo de parto, el pH cae un poco y llega a su punto más bajo en los primeros cuatro minutos de vida del recién nacido. Son muchos los factores que -- tienden a influir en el pH fetal durante el trabajo de parto normal del feto no asfixiado. La acidosis materna producida por el trabajo de parto difícil o prolongado, la posición materna, ya que las madres que duermen de espaldas tienen mayor incidencia de fetos con - pH bajo que aquéllas que yacen de lado. Cerca del 10% de los recién nacidos en estado deprimido se encuentra con pH normal, éstos se han denominado falsos normales y se atribuyen a depresión por fármacos administrados a la madre, anomalías congénitas, prematurez y eventos asfixiantes que ocurren entre el momento de obtener la muestra y la expulsión del producto. Por lo tanto, el pH no tiene un valor predictivo de la condición fetal y además no se puede realizar en pacientes sin trabajo de parto. (5, 6, 7)

La cardiocografía fetal (CTG) anteparto mediante la prueba sin estres (PSS) se inició como un procedi--

miento para el manejo del embarazo de alto riesgo y se ha ido extendiendo a toda la población obstétrica en algunos centros médicos. La efectividad de la CTG ante parto como un método de escrutinio, se ha establecido de varias formas: a) comparando las condiciones neonatales de niños con patrones previos normales y anormales; b) observando la disminución de muertes anteparto con la introducción del método y c) contrastando los resultados de embarazos de alto riesgo monitorizados con cardiotocografía, con aquellos sin monitoreo y pobre atención prenatal. (8)

La prueba sin estrés ha demostrado innumerables ventajas prácticas sobre la prueba con contracción, convirtiéndose en la más utilizada en la actualidad. Estas -- ventajas son: 1) la prueba sin contracción es menos lenta; 2) es más barata; 3) no tiene contraindicaciones; - 4) es más fácil de interpretar; 5) no necesita repeticiones frecuentes en caso de resultados no sospechosos y 6) puede utilizarse en el servicio de consulta externa o el consultorio, permitiendo estudiar mejor un volúmen mayor de mujeres. (9)

La reactividad de la FCF determinada por medio de la PSS, es aceptada como un predictor de bienestar fetal; mientras que la ocurrencia de desaceleraciones o "caídas" en la FCF durante la PSS se ha asociado con deterioro fetal con riesgo de sufrimiento fetal durante el trabajo de parto o muerte in útero. (8,10).

El riesgo de muerte fetal ciertamente no es cuantificable; sin embargo, es significativo en embarazos que continúan bajo ciertas circunstancias. (10,11).

Se han descrito patrones de la FCF anteparto considerados como ominosos, como son: taquicardia o bradicardia persistentes, desaceleraciones variables o tardías, trazo sinusoidal y trazo silente. Todos ellos son sugestivos de alteraciones útero-placentarias (matabólico-hipóxicos). (9,10,11) A pesar de haberse identificado muchos patrones de PSS, en aproximadamente el 12 al 15% de los embarazos de alto riesgo, la muerte fetal dentro de los 7 días después de un trazo reactivo es de menos de 0.5%. No obstante, aunque no son comunes puede ocurrir muerte fetal in útero pocas horas después de una -

PSS reactiva, debido a la presencia de falsas negativas hasta del 3 al 5% según diferentes reportes de la literatura. (3, 9, 11).

En los distintos reportes, se ha encontrado una especificidad para la PSS del 88 al 75%, con sensibilidad para detectar morbilidad del 77 a 86%. Se reporta un valor predictivo positivo, esto es la probabilidad de que un trazo anormal genere un resultado perinatal anormal del 51 al 86% según diversas series. Con un valor predictivo negativo, probabilidad de que un trazo normal genere un resultado normal, hasta del 99%, con falsos positivos de 50 al 80%, según diferentes estudios. (3, 9, 12).

Tenemos pues, que la vigilancia electrónica externa de la FCF tiene una predicción de cuando menos del 95% de un índice normal de Apgar y un pronóstico fetal no acidótico, cuando no hay anomalías en el trazo del dispositivo. (3, 5).

Se ha demostrado que la pérdida progresiva de la variabilidad de la FCF es una característica constante en

los patrones de FCF que preceden a la muerte fetal (7)

Esta reducción de la variabilidad puede ser el resultado de varios factores no asociados a hipoxia fetal como el uso de hipnóticos, narcóticos barbitúricos, anestésicos generales y locales, parasimpaticomiméticos, - etc., que la reducen por cortos períodos de tiempo. Al cambiar el feto del estado de alerta al de sueño la variabilidad puede disminuir en forma significativa. (13)

Aún cuando algunos estudios han demostrado que la -- respuesta fetal inicial a la hipoxia puede ser un aumento en la variabilidad (patrones saltatorios) si la - hipoxia continua se asocia a pérdida de la misma. (13)

Las desaceleraciones que se presentan en el acmé de la contracción uterina (desaceleraciones tardías), traducen hipoxia fetal. Pueden presentarse en fetos sin - riesgo cuando se utilizan anestésicos durante el trabajo de parto o se estimula éste con oxitocina; pero si persisten después de restaurar el flujo sanguíneo uterino, el feto debe considerarse en riesgo de hipoxia y acidosis. Se asocia este tipo de trazos con puntuació

nes bajas de Apgar hasta en un 65% de los casos, por lo cual debe realizarse la extracción del feto de inmediato. (7)

La taquicardia fetal se ha encontrado con frecuencia en los casos con corioamnioitis, uso de beta bloqueadores y la ansiedad materna, pero no a acidosis. Por el contrario la bradicardia fetal se ha asociado a bloqueos cardiacos congénitos por infecciones, enfermedades de la colágena en la madre e hipotermia materna, así como exploraciones vaginales, bloqueos paracervicales, obtención de muestras de sangre capilar fetal e hipotensión materna. Sin embargo si persisten pueden llevar a acidosis fetal. (3,7)

Los patrones sinusoidales de la FCF se ha asociado con anemia fetal, la cual conduce a hipoxia fetal importante. (14)

Como podemos ver no hay una medida ideal de la asfíxia perinatal en la práctica clínica (cuando tenemos un trazo ominoso de la FCF y bajo ciertas circunstancias -

se obtiene un producto vigoroso con buen Apgar, puede crearse la duda de la veracidad y acuciosidad de la - PSS o sugerir que el feto puede recuperarse de un episodio de asfixia transitorio antes del parto); por lo cual se ha tratado de encontrar nuevos métodos de valoración fetal como son los bioquímicos. (5,11)

Los primeros y más intensos esfuerzos para aminorar la morbimortalidad perinatal se orientaron a conocer - mejor los signos fisiológicos y patológicos de la placenta y el feto. (15) La investigación intensiva permitió descubrir los productos hormonales placentarios cuya excreción, según se supo, reflejaban la función - placentaria, el bienestar fetal o ambos. (15)

En 1933 Spielman y colaboradores observaron que al morir el feto disminuía extraordinariamente el estrógeno urinario en la embarazada antes de que se demostraran pruebas clínicas de insuficiencia placentaria. (15, 16)

Varios factores maternos y fetales se han relacionado

do con cifras anormales de estriol que no guardan vínculo alguno con peligro inmediato para el feto, como son la ingesta de antibióticos, esteroides y metenamina; la pielonefritis, isoimmunización Rh, anencefalia, síndrome de Down, etc. (15) Laucisen y Col, al comparar las mediciones seriadas de estriol con trazos CTG en embarazadas de alto riesgo concluyen que los resultados de la segunda prueba deben tener preferencia en relación con los de la medición de estriol. Por los datos mencionados el uso de esta prueba a casi desaparecido, así como por el costo beneficio el cual es elevado. (15,17)

En 1962 se aisló de la placenta el lactógeno placentario humano (hPL). La valoración de esta hormona indicó la correlación entre los niveles en suero de la madre y la masa placentaria funcional. En 1970 se iniciaron las mediciones de lactógeno placentario para la vigilancia de la función placentaria, aumentando sus valores paralelamente con el volumen placentario hasta la semana 37 de gestación en la que se estabiliza, y con ello se identificaba el bienestar fetal. (19) Sin embargo, se encontraron niveles elevados de hPL en ges

taciones múltiples, isoinmunización y diabetes todos relacionados con mayor masa placentaria, sin relacionarse con el bienestar del producto. Así mismo se encuentran niveles bajos en casos de hipertensión y desnutrición in útero. (15) Kelly y col. encontraron que el 35% de las mujeres con hPL por debajo del quinto percentil no tuvieron una mala culminación del embarazo. (19)

Como puede verse, a pesar de las características de la secreción hormonal placentaria, existen factores que limitan la utilización de dichas pruebas como son la precisión y reproductibilidad de los métodos, las enormes variaciones individuales, el costo y la complejidad de las técnicas. (3,19)

Sin embargo, la investigación continua y el mejor conocimiento de diversos marcadores bioquímicos orientan hacia nuevas aplicaciones como lo es la determinación de la actividad de la creatinina fosfoquinasa (CPK) y sus isoenzimas. (5, 11)

La CPK es una enzima que está presente en muchos tejidos del cuerpo. Es un dímero formado por dos péptidos B y M, de manera que existen tres posibles combinaciones de éstas en tres isoenzimas: BB (CPK 1) que se encuentra principalmente en el cerebro; MB (CPK 2) ó fracción miocárdica y la fracción MM (CPK 3) que se localiza en músculo esquelético. Por lo tanto, la elevación de dichas isoenzimas puede indicar daño específico de dichos tejidos. (20, 21)

No fue sino hasta 1966, cuando Rudolph y Gross reportaron por primera vez los valores de la CPK en recién nacidos con 24 horas de vida extrauterina, obtenidos por cesárea después de parto inducido con oxitocina. Ellos sugirieron como causa del incremento de la CPK al trauma muscular. (22) En 1978, Beker y Mezel, examinaron los valores de CPK y la isoenzima cerebral en recién nacidos con daño perinatal demostrado por síntomas neurológicos con incremento de CPK total y la fracción BB, cuando había daño al sistema nervioso central y un pronóstico desfavorable. (5)

Posteriormente Warburton y col. en 1981, sugirieron que los niveles elevados de CPK reflejaban asfixia perinatal, al demostrar correlación entre acidosis, Apgar al minuto, a los cinco minutos y elevación de las isoenzimas de la CPK en recién nacidos con datos de hipoxia.

(21) Feldman, et. al. en 1985 realizó en 125 recién nacidos análisis de CPK y sus isoenzimas en sangre del cordón umbilical, que no había relación entre los trazos de CTG interna y los niveles de las isoenzimas MM y MB. Sin embargo, en los neonatos con patrones ominosos de la FCF tuvieron elevación de los niveles de la isoenzima cerebral. Esta elevación de la isoenzima BB en los recién nacidos con trazos ominosos de la FCF no se relacionaron con los valores de Apgar, no habiendo diferencia significativa entre los niños con trazos ominosos y trazos normales con relación al Apgar. (20)

En contraste, Woolley y asociados reportaron aumento de la fracción miocárdica de la CPK a las 30 \pm 6 - horas de vida en niños que presentaron trazos anormales de la FCF durante el monitoreo interno al menos dos horas antes del parto, no obteniendo relación con la va-

loración de Apgar. Estos datos sugieren que el daño - por asfixia intrapartum puede estar presente sin afectar adversamente la valoración de Apgar. (11) Finalmente en 1987, Hollander relacionó los trazos CTG interna con la CPK y sus isoenzimas en sangre de cordón umbilical y a las 30[±] 6 horas de vida extrauterina, en contrando elevación significativa de las isoenzimas MB Y BB cuando existían trazos anormales de la FCF. (5)

Los datos anteriores sugieren que los incrementos - de la CPK y sus isoenzimas resultan de la isquemia producida por el daño en los tejidos inducido por la hipoxia, lo cual origina liberación de dichas isoenzimas - de los tejidos en que se encuentran almacenados, indicando que ha ocurrido daño hipóxico en dichos tejidos; sugiriendo que puede ser un marcador específico de daño hipóxico.

JUSTIFICACION

Se reporta que el índice de sufrimiento fetal va de 0.5% hasta el 1% en las diferentes series estudiadas. En los Estados Unidos de Norteamérica se reporta la frecuencia global de muertes fetales de 10.5 por 100 nacidos vivos. Cerca de la mitad de dichas muertes es ocasionada por la hipoxia; como causa definible la hipoxia tiene una frecuencia del doble en las muertes -- durante el parto. (12) La importancia de la detección de hipoxia y su prevención, es que puede ocasionar la muerte o daño neurológico permanente (parálisis cerebral, deficiencia mental o ambos). También se ha establecido que los fenómenos hipóxicos durante el trabajo de parto contribuyen con un 10% del total de niños con lesión neurológica. (20)

La valoración de Apgar no es específica para determinar hipoxia y no parece correlacionarse con otros indicadores de asfixia intrapartum. Igualmente sucede con la cardiotocografía, el análisis de gases y pH, etc. - Por lo tanto es necesario desarrollar criterios más específicos y objetivos para detectar el deterioro fetal

y con ello prevenir sus consecuencias sobre el neonato.

En investigaciones previas (5, 11, 20), se ha encontrado correlación entre la elevación de la actividad de la CPK y sus isoenzimas con patrones anormales de la -- frecuencia cardíaca fetal en pruebas intraparto. Por -- ser considerado un marcador de daño tisular específico, plantea la posibilidad de que esta enzima (CPK) sea -- útil como marcador de hipoxia fetal. Por lo tanto, parece prudente establecer nuevos criterios de evaluación para la identificación de la asfixia perinatal, la cual produce daño tisular en el feto, principalmente en el -- miocardio y cerebro con liberación de isoenzimas de -- CPK.

Así mismo se sabe que la cardiotocografía anteparto tiene un valor predictivo positivo de 51 a 86%, de manera que en muchas ocasiones no se encuentran datos clínicos de sufrimiento fetal en los neonatos en quienes se detectan trazos anormales, quedando la duda de ser un -- falso positivo, los cuales se reportan en un 50%. Dado que en nuestro hospital la monitorización de la frecuen

cia cardíaca fetal anteparto es la principal metodología para la vigilancia del estado de salud fetal y -- aún existe controversia en cuanto a la confiabilidad -- esperada de esta prueba; se intentará la correlación -- de trazos cardiotocográficos anteparto progresivamente ominosos con los niveles séricos de CPK y sus isoenzimas.

H I P O T E S I S

En la hipoxia perinatal existen incrementos en los niveles séricos de CPK y sus isoenzimas, a medida que los trazos cardiotocográficos anteparto muestran grados progresivos de deterioro fetal.

HIPOTESIS DE NULIDAD

En la hipoxia perinatal no existen incrementos en los niveles séricos de CPK y sus isoenzimas, a medida que los trazos cardiotocográficos anteparto muestran grados progresivos de deterioro fetal.

O B J E T I V O S

1. Tratar de establecer en forma temprana y específica datos de hipoxia perinatal mediante la correlación entre los trazos cardiotocográficos anteparto progresivamente ominosos y los niveles séricos de CPK y sus isoenzimas.
2. Demostrar que la sensibilidad de la CTG anteparto para detectar hipoxia perinatal es mayor que la reportada en la literatura, al comprobar hipoxia postnatal con marcadores específicos de daño tisular.
3. Relacionar los niveles de la isoenzima miocárdica (MB) con datos sugestivos de lesión isquémica cardíaca por medio de electrocardiogramas tomados en las primeras horas de vida.
4. Así mismo poder relacionar datos clínicos de daño tisular como la valoración de Apgar y la neu

rológica de Sarnat con hallazgos sugestivos de le
sión hipóxico-isquémica encontrados por ultrasoni
do cerebral en los neonatos.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se realizó del Primero de Abril de 1989 al 31 de enero de 1990, en el Servicio de Medicina Perinatal del Hospital de Ginecoobstetricia "Luis Castelazo Ayala" del I.M.S.S., en la Ciudad de México, D.F.

Se incluyeron dos grupos de pacientes, las cuales se encontraban cursando con embarazo entre las 34 y 41 semanas de gestación. La edad gestacional fué calculada a partir de la fecha de la última menstruación; en los casos en que ésta no se conocía se calculó de acuerdo con los resultados de las mediciones fetales obtenidas por ultrasonografía seriadas. A todas las pacientes se les realizó PSS, la cual fué interpretada de acuerdo a las normas establecidas en el Servicio de Medicina Perinatal de nuestro hospital.

GRUPO A: Se incluyeron pacientes con indicación obstétrica para la interrupción del embarazo por vía abdomi

nal sin patología asociada, quienes tuvieran una PSS reactiva de 7 o menos días previos a la fecha de la -- cirugía. Considerando como PSS reactiva aquella con -- frecuencia cardíaca fetal de base entre 120-160 latidos por minuto, variabilidad entre 10 a 25 latidos y - 2 ó más ascensos de la FCF de base de 15 latidos de amplitud y 15 segundos de duración en por lo menos 20 minutos de la prueba.

GRUPO 2: Estuvo constituido por las pacientes en que se detectó alguno de los siguientes patrones cardiocográficos que son sugestivos de deterioro progresivo del feto:

GRADO I: DOS PSS CONSECUTIVAS NO REACTIVAS (con variabilidad normal o angosta) Considerando como PSS no -- reactiva cuando no se presentaron ascensos de la FCF o no cumplieron los requisitos para considerarla reactiva.

GRADO II: TAQUICARDIA FETAL PERSISTENTE (FCF basal mayor o igual a 160 latidos por minuto, cuando menos -

durante 30 minutos, con signos vitales maternos normales y sin uso de medicamentos betamiméticos.

GRADO III: BRADICARDIA FETAL PERSISTENTE (PCF basal menor o igual a 120 latidos por minuto durante 30 minutos con signos vitales maternos normales y sin uso de medicamentos betabloqueadores).

GRADO IV: PSS NO REACTIVA DESACELERATIVA (presencia de caídas espontáneas de la frecuencia cardíaca fetal en ausencia de contractilidad uterina).

GRADO V: PSS CON PATRON SILENTE (PSS no reactiva con variabilidad de 0 a 5 latidos/min).

GRADO VI: PATRON SINUSOIDAL (patrón ondulante con una amplitud de por lo menos 10 latidos con un ciclo de 2 a 5 minutos y duración mínima de 2 a 10 minutos.

Igualmente todas las pacientes de este grupo fueron sometidas a cesáreas para la terminación de la gestación.

Se excluyeron del presente estudio las pacientes que cursaban con embarazos menores de 34 semanas de gestación y más de 41 semanas; aquellas que se encontraban en trabajo de parto, las que tuvieron cualquier otro trazo CTG no descrito anteriormente; así como las pacientes que estaban recibiendo los siguientes medicamentos: betamiméticos, betabloqueadores, antihipertensivos ó sedantes.

Al momento del nacimiento se tomó una muestra de -- sangre del cordón umbilical (12 ml) en ambos grupos y posteriormente, a las 30 ± 6 horas de vida extrauterina se tomó 5 ml de sangre venosa al recién nacido para determinar la CPK total y sus isoenzimas. Una vez obtenidas las muestras se separó el suero que fué almacenado a -20° C hasta la determinación de la CPK.

A cada muestra se le realizó una determinación de la actividad total de CPK y aquellas que se encontraron en un rango de 600 a 2 000 mUI, se procesaron por cromatografía de intercambio iónico para la separación de las isoenzimas. Este método consiste en el uso de -

milicolumnas de 12.5 cm empacadas con DEAE-Sephdex A 50 intercambiador amniótico en buffer de Tris-hidrocloruro 50mMol por litro intercambiador amniótico por litro a ph 8.0 que contiene NaCl 100 m mol/litro. Las dimensiones de la columna son 0.5 x 6.0 cm, en dichas columnas se llevó a cabo la separación de las diferentes -- isoenzimas de la siguiente forma: se aplicó 1 ml de -- suero a cada columna y se cromatografiaron de acuerdo al método descrito por D.W. Mercer (15) A cada frac -- ción obtenida de dicha cromatografía se le efectuó de -- terminación de la CPK. Este sistema de cromatografía -- de intercambio iónico se caracteriza por corrimiento -- de los standars que contienen las isoenzimas de la CPK a través de la columna.

Para la determinación de la actividad de la CPK se utilizó un método comercial colorimétrico de SIGMA cuyo principio es:

ADP + Fosfocreatina - - - ATP + creatina

Creatina + Naftol + Diacetil - - - Complejo rosa

El complejo rosa es leído a 500-540 n^m y es proporcional a la actividad de la CPK total. (23)

Igualmente al momento del nacimiento se determinó el sexo, peso, edad gestacional por Ballard, Apgar al minuto y a los cinco minutos, así como, datos sugestivos de sufrimiento fetal como la cantidad de líquido amniótico, presencia de meconio, etc. Posteriormente dentro de las primeras 48 horas de vida se les realizó a los neonatos valoración neurológica con el método de Sarnat y Sanrnat (24); UESG cerebral y EKG para detectar datos sugestivos de lesión hipoxico-isquémica. Estos estudios fueron realizados por un médico pediatra, el especialista en UESG cerebral neonatal y el cardiólogo perinatal de la unidad, todos sin conocimiento previo de los resultados de las PSS y de laboratorio.

Todos los datos fueron vertidos en una hoja especialmente diseñada para dicho fin, la cual se anexa.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS:

- I. DATOS GENERAL: GRUPO: _____ CASO No. _____
 Nombre: _____ Cédula: _____
 Edad: _____ Diagnóstico de Ingreso: _____
- II. ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS:
 Gesta: _____ Para: _____ A: _____ C: _____ Ectópicos: _____
 Obitos: _____ F.U.M.: _____
- III. ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS:
 Enf. materna: _____
 Medicamentos: _____
- IV. P.S.S.

No. Trazo	Fecha:	Resultado:
_____	_____	_____
_____	_____	_____
- V. U.E.S.G.
 Fecha: _____ Resultado: _____

- VI. OTROS ESTUDIOS:

- VII. INTERRUPCION DEL EMBARAZO
 Fecha: _____ Indicación: _____ Edad G: _____
- VIII. HALLAZGOS:
 Sexo: _____ Peso: _____ Apgar: _____ Meconio + ++ +++
 Líquido Amniótico: disminuido + ++ +++ Aumentado:
 + ++ +++
- IX. VALORACION NEONATAL:
 Ballard _____ Sarnat _____
 U.E.S.G. CEREBRAL _____
 E.K.G. _____
- X. LABORATORIO:

Muestra del cordón:	Nuestra neonatal:
CPK total _____	_____
M.B. _____	_____
M.M. _____	_____
B.B. _____	_____
Horas del nacimiento cuando se tomó la muestra: _____	
- XI. OBSERVACIONES:

R E S U L T A D O S

En el presente estudio se incluyeron 31 neonatos a quienes se tomó muestra sérica del cordón umbilical, - así mismo a las 30 ± 6 horas de vida extrauterina pa- - ra determinación de CPK total (CPK_T) y sus isoenzimas.

En el grupo control (CRUPO A), se incluyeron 14 -- neonatos y en el grupo de estudio (CRUPO B) 17. La -- edad gestacional promedio en la cual se interrumpió - el embarazo fué de 38.6 ± 1.34 semanas para el grupo control y de 38.4 ± 1.54 en el grupo estudiado.

El peso al nacimiento de los neonatos del Grupo A, fué de $3,221 \pm 628.7$ gramos y en el grupo B de $2,995 \pm 729.89$ gramos. La muestra sanguínea neonatal fué toma- da en promedio a las 27.6 horas del nacimiento en el - grupo control y a las 27.9 en el grupo de estudio.

Las indicaciones para la vigilancia de la condición fetal mediante PSS se muestran en la Tabla 1. Los procesos hipertensivos del embarazo y la diabetes melli--

tus fueron los motivos de envío más frecuentes. Las --
otras indicaciones correspondieron a pacientes con hi-
pomotilidad fetal, colágenopatías y nefropatía.

Al correlacionar los promedios de CPK_T en los gru--
pos con PSS normal y anormal, encontramos que las con-
centraciones de ésta enzima (CPK_T) estuvieron eleva--
das tanto en la muestra del cordón como en la neonatal
en el segundo grupo. Sin embargo, en el grupo con PSS
normal también se observó un incremento en la CPK_T neo-
natal, pero con valores inferiores a los observados en
el grupo de estudio. Tabla II

La correlación entre los resultados cardiotocográfi-
cos y la morbi-mortalidad perinatal se encuentra resu-
mida en la Tabla III. Se consideró dato de morbilidad
la presencia de alguno de los siguientes datos: altera-
ciones en la cantidad y/o características del líquido
amniótico; dato de hipoxia, isquemia y hemorragia por
ultraecografía cerebral; cambios EKG compatibles -

con lesión hipóxico-isquémica o necrosis, Apgar menor o igual a 7 al minuto y manifestaciones clínico-neurológicas de hipoxia (valoración de Sarnat). En la tabla se observa que las alteraciones en el líquido amniótico, los cambios electrocardiográficos de hipoxia y las puntuaciones de Apgar bajo fueron los hallazgos más evidentes en el grupo con PSS anormales.

Y la única muerte perinatal se encontró en un neonato con caídas espontáneas de la frecuencia cardiaca fetal (GRUPO B), con múltiples malformaciones incompatibles con la vida.

Al analizar los valores de CPK_T en relación con la morbilidad perinatal (Tabla IV) se aprecia que de las 31 muestras de cordón, en 28 se encuentra niveles de CPK_T normales (menor o igual de 20 U sigma) y elevadas en solo 3 casos. Sin embargo en las primeras (CPK_T normal) un hallazgo inesperado fue que 20 de los 28 casos (61%) tuviera algún dato de morbilidad. Con respecto a

a las 29 muestras neonatales (2 no tomadas), en contraste con las de cordón, en 23 (79.3%) se detectaron niveles anormales de CPK_T , resultando además que del grupo con PSS ominosa (15 casos) y CPK_T alta en 13 (86%) se encontró algún hallazgo perinatal anormal.

Finalmente en la Tabla V se muestra la relación entre niveles anormales de CPK_T y pruebas sin stress ominosas. Resulta que de los 17 casos con CTG anormal, en 15 muestras neonatales se encontraron concentraciones elevadas de CPK_T , y unicamente en 3 de cordón.

T A B L A II

NIVEL DE CREATININ FOSFOKINASA TOTAL (CPK_T) EN LOS GRUPOS ESTUDIADOS

CPK _T	GRUPO A \bar{x}	GRUPO B \bar{x}
MUESTRA DE CORDON	12.7	20.5
MUESTRA NEONATAL	32.7	65.8

VALORES NORMALES DE (CPK_T) \leq 20U. Sigma/ml

T A B L A I

INDICACIONES DE VIGILANCIA FETAL POR CARIOTOCOGRAFIA		
	GRUPO CONTROL (A)	GRUPO ESTUDIO (B)
PROCESOS HIPERTENSIVOS ASOCIADOS AL EMBARAZO	4	7
DIABETES MELLITUS	4	5
SENSIBILIZACION AL FACTOR Rh	-	3
OTRAS	6	2
TOTAL:	14	17

T A B L A III

CARDIOTOCOGRAFIA Y MORBIMORTALIDAD PERINATAL

	MECONIO	LIQUIDO AMNIOTI CO ANOR MAL	APGAR 7 MIN	L H 1* POR UESG	MHI** POR EKG	SARNAT***	MUERTE
GRUPO A (14 casos)	1	2	4	1	4	-	-
GRUPO B (17 casos)	4	9	7	5	10	1	1

* LHI = Lesión hipóxico-isquémica por ultraecosonograma cerebral

** MHI = Miocardiopatía hipóxico-isquémica por electrocardiografía

*** Valoración clínica de encefalopatía hipóxica neonatal por el método de Sarnat.

T A B L A IV

RELACION ENTRE CONCENTRACIONES DE CPK_T Y MORBILIDAD PERINATAL

	CPK _T NORMAL		CPK _T ANORMAL	
	CASOS	MORBILIDAD	CASOS	MORBILIDAD
MUESTRA DE CORDON				
GRUPO A	14	7	-	-
GRUPO B	14	13	3	2
T O T A L :	28	20	3	2
MUESTRA NEONATAL				
GRUPO A	6	2	8	5
GRUPO B	-	-	15	13
T O T A L :	6	2	23	18

T A B L A V

CORRELACION ENTRE PRUEBAS SIN STRESS ANORMALES (17 CASOS) Y NIVELES ALTOS DE CPK_T

CPKT > 20 U SIGMA/ml	NO REACTIVA	TAQUICARDIA PERSISTENTE	BRADICARDIA PERSISTENTE	NO REACTIVA DECELERA- TIVA	SILENTE	SINUSOIDAL	TOTAL
MUESTRA DE CORDON	-	1	-	2	-	-	3
MUESTRA NEONATAL	4	3	1	4	2	1	15

COMENTARIO Y CONCLUSIONES

Los métodos para evaluar la condición fetal han pasado por varias etapas de desarrollo. Desde la clínica, pasando por evaluación de las características del líquido amniótico hasta el empleo de alta tecnología como la cardiotocografía y ultrasonido; sin embargo hasta el momento no existe un método específico y confiable para una valoración perinatal integral.

Es bien sabido que la hipoxia causa más de la mitad de las muertes perinatales y contribuyen con un 10% -- del total de niños con lesión neurológica permanente.

(20)

En estudios recientes (20, 21, 22) se está utilizando la valoración de los niveles de la actividad de la CPK y sus isoenzimas como un marcador específico de hipoxia.

La mayoría de las indicaciones para la vigilancia cardiotocográfica anteparto y la evaluación de la condición fetal, son los procesos hipertensivos y las alteraciones metabólicas. (1,9)

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

Sin embargo el diagnóstico de sufrimiento fetal mediante la vigilancia electrónica de la FCF tiene ciertas limitantes, entre las cuales los resultados falsos positivos son una de ellas (3, 9, 12).

El Dr. Woolly y Col. (11) reportaron niveles elevados de CPK_T a las 36 horas de vida, pero no así en la muestra de cordón en los casos con PSS anormal. En -- nuestro estudio, el grupo con pruebas sin estres alteradas tuvo también promedios de CPK_T neonatales más -- altos como lo han reportado diversos autores (22,20,-- 21).

Las complicaciones conocidas como eventos posthipóxicos como la insuficiencia renal, la enterocolitis necrotizante, y la encefalopatía hipóxica en fetos con PSS anormal, podrían ser manifestaciones transitorias pero significativas de compromiso intrauterino. El Dr. Feldman (20) reportó que los casos con CTG ominosa tuvieron niveles de CPK cerebral más elevado y con peor

resultado perinatal en comparación con los que presentaron patrones de FCF normales. Aunque nuestra casuística es aún limitada en cuanto al número de casos para tomar conclusiones significativas, resalta que también podemos encontrar una fuerte relación entre el pobre resultado perinatal y pruebas CTG anormales, ya que la morbilidad encontrada se triplicó en el grupo de estudio. Un mayor apoyo a este hallazgo lo da la única -- muerte perinatal, el mayor número de casos con meco -- nio, alteraciones en líquido amniótico, Apgar bajo, ha llazgos hipóxicos por UESG y EKG y datos de hipoxia -- por encefalopatía y del tubo digestivo en comparación con el grupo con trazos normales.

De acuerdo con nuestro planteamiento original de -- identificar a los fetos con SF conforme los trazos de -- la cardiotocografía anormales se vuelven progresivamente ominosos, no encontramos relación entre los niveles de CPK_T tomados del cordón umbilical, ya que 14 de los 17 casos de este grupo tuvieron niveles menores o igua

les a 20 USIGMA/ ml. Mientras que en la muestra neonatal la actividad de CPK_T estuvo elevado en todos los casos de este grupo, hallazgo ya reportado en la literatura. (21)

Aunque ciertamente no encontramos una relación entre niveles elevados de CPK_T y un deterioro progresivo fetal por cardiotocografía los trazos que mostraron niveles séricos de CPK_T elevados fueron el no reactivo desacelerativo y la taquicardia persistente. Igualmente encontramos correlación entre los niveles altos de CPK_T y los hallazgos hipóxico isquémicos por UESG - cerebral y EKG del neonato.

Otro de los objetivos iniciales fué correlacionar - las isoenzimas CPK_T (fracción cerebral miocárdica y - muscular) con trazos anormales y morbi-mortalidad perinatal. Al momento de analizar los presentes resultados no se tuvieron disponibles las cromatografías de estas isoenzimas, por lo cual nuestros resultados y análisis se basaron en los resultados de CPK_T . Debido a que el

universo del estudio es pequeño no es posible emitir - resultados definitivos; sin embargo parece correlacionarse los valores elevados de CPK_T a las 30 ± 6 horas de vida extrauterina con un resultado perinatal pobre.

B I B L I O G R A F I A

1. MANNING F.A. et al: Valoración del riesgo fetal ante parto: utilidad de la calificación del esquema biofísico fetal. Temas Actuales de Ginecología y Obstetricia 1987; 4:57.
2. LA SALA A., STRASSNER H.T. : Muerte fetal. Clin. Obstet. Ginecol. 1986; 1(1):120.
3. REECE E.A., ANTOINE C. Y MORGOMERY J.: El feto como juez final de la presencia de estres/sufrimiento intrauterino. Clin. Obstet. Gynecol. 1986,1(1):30.
4. DEEP R.: Valoración clínica del estado del feto. Tratado de Ginecología y Obstetricia. DANFORTH, D.N. Cuarta Edición. Editorial Interamericana,1987;41:780.
5. HOLLANDER D.I. et al: Indicators of perinatal asphyxia. Am. J. Obstet. Gynecol. 1987;157:839.
6. TEJANI N. et al: Correlation of fetal heart rate-uterine contraction patterns with fetal scalp blood pH. Obstet. Gynecol. 1975;46:392.
7. QUIRK G.J. Y MILLER G.C.: Características de los registros de la FHR que ponen en peligro al feto. Clin. Obstet. Ginecol. 1986;1(1):15.
8. LUMLEY J. et al: A randomized trial of weekly cardiotocography in high-risk obstetric patients. British J. Obstet. Gynecol. 1983;90:1018.
9. KEEGAN K.: Prueba sin contracción. Clin. Obstet. Ginecol. 1987;4(2):879.
10. BOURGEOIS F.J., THIAGARAJAH S. Y HARBERT G.M.: The significance of fetal heart rate decelerations during nonstress testing. Am. J. Obstet. Gynecol. 1984; 150:213.

11. WOOLLEY B., PEEVY K.J. Y MENDENHALL H.W.: Abnormal fetal heart rate patterns and percentage of creatine phosphokinase 2. Am J. Obstet Gynecol. 1983;147 701.
12. THAKER S.B., CASTILLO R.A., SHERLINE A.M.: The nonstress test as a diagnostic test: a critical reappraisal. Am. J. Obstet. Gynecol. 1985;152:1047
13. MARTIN C.B.: Physiology and clinical use of fetal rate variability. Clin. Perinatol. 1982;9:339
14. JOHNSON T.R.B. COMPTON A.A., et al: Significance - of the sinusoidal fetal heart rate pattern. Am. J. Obstet. Gynecol. 1981;139:446
15. RAY D.A.: Estudio bioquímico del feto. Clin. Obstet. Ginecol. 1987;4(2): 845
16. GOEBELSMANN U.: The use of estriol as a monitoring tool. Clin. Obstet. Gynecol. 1979;6:223
17. ALUERSEN N.H., KURKULOS M., GRAVES Z.R. Reliability of antenatal testing: estriol level versus nonstress testing. Obstet. Gynecol. 1983;62:11
18. SPELLACY W.N.: The Use of human placental lactogen is the antepartum monitoring of pregnancy. Clin. - Obstet. Gynecol. 1979;6:245.
19. KELLY A.M., ENGLAND P., LORIMER J.D. et al: An evaluation of human placental lactogen levels in hypertension of pregnancy. Br. J. Obstet Gynecol. - 1975;82:272
20. FELDMAN R.C. et al: Correlation of ominous fetal - heart rate patterns and brain specific creatinine kinase. Obstet. Gynecol. 1985;65:476

21. WARBURTON D., SINGER, D.B., OH W.: Effects of acidosis on the activity of creatine phosphokinase -- and its isoenzymes in the serum of newborn infants. Pediatrics. 1981;68(2):195
22. RUDOLPH N., GROSS R.: Creatinine phosphokinase activity in serum of newborn infants as an indicator of fetal trauma during birth. Pediatrics. 1966; 38 1039.
23. MERCER D.W.: Separation of tissue and serum creatine kinase isoenzymes by ion-exchange column chromatography. Clin. Chem. 1974;11:374.
24. SARNAT H.B., SARNAT, H.S.: Neonatal encephathy following fetal distress. Arch Neurol. 1976;3:696.