

11237
Zel
①



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO "LA RAZA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA

CORRELACION ENTRE EL NIVEL SERICO DE LA
CREATINFOSFOQUINASA CEREBRAL (CPK-BB) Y
LOS DATOS DE LESION CEREBRAL EN LA
ENCEFALOPATIA HIPOXICO-ISQUEMICA



IMSS

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
PRESENTA EL DOCTOR

EDUARDO ALVAREZ VAZQUEZ

ASESOR DE TESIS: DR JULIO VELAZQUEZ CORONA

MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1987



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

OBJETIVO DEL PROYECTO.....	4
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
HIPOTESIS.....	14
MATERIAL Y METODOS.....	16
RESULTADOS.....	21
DISCUSION.....	38
CONCLUSIONES.....	41
BIBLIOGRAFIA.....	43

DEDICO LA TESIS A MIS PADRES, ABUELOS,
HERMANOS, SOBRINOS Y A TODOS MIS AMIGOS
QUE CON SU VALIOSA AYUDA FUE POSIBLE LA
REALIZACION DE ESTA TESIS.

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dr. Julio Velázquez Corona
Médico pediatra adscrito al servicio de Terapia Intensiva del Hospital General Centro Médico La Raza. Subjefe de Enseñanza e Investigación.

COLABORADORES: Dr. Eduardo Alvarez Vázquez.
Médico residente de tercer año de pediatría médica del Hospital General Centro Médico la Raza.

Dra. Alma Delia Toledo Villalpano. Médico residente de tercer año de pediatría médica del Hospital General Centro Médico La Raza.

Dr. Víctor Joel Saucedo Zavala - Médico Pediatra adscrito al servicio de urgencias de pediatría del Hospital General Centro Médico - La Raza.

Dr. Juan Daniel García Solórzano Médico adscrito al servicio de Neonatología del Hospital de Ginecología y Obstetricia # 3 del Centro Médico La Raza.

Dr. Francisco Durazo Quiroz. Médico Jefe del servicio de análisis clínicos del hospital Mocol México, D.F.

- 3 -

Q.F.B. Leticia Navarro Pérez.

Adscrita al laboratorio de análisis clínicos del hospital Moctezuma, México, D. F.

OBJETIVO DEL PROYECTO

Conocer los niveles séricos de la CPK cerebral (BB) en recién nacidos de término que han presentado encefalopatía hipóxico-isquémica y su relación con los datos clínicos de lesión cerebral obtenidos mediante la clasificación de Finer.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La encefalopatía hipóxico-isquémica puede ser debida a factores que impidan la difusión de oxígeno de la madre al feto y reduzcan simultáneamente el paso de bióxido de carbono del feto a la madre. Entre estos factores se incluyen los siguientes: hipóxia materna (convulsiones por eclampsia, insuficiencia cardíaca, de presión de la ventilación por sobredosificación anestésica, -- etc.) y trastornos que alteran la circulación útero placentaria (desprendimiento prematuro de placenta, colapso del cordón, etc.) (1).

La importancia que reviste esta entidad es la presencia de deficiencias neurológicas secundarias graves. Estas alteraciones incluyen: retardo mental, crisis convulsivas, ataxia, espasticidad y coreoatetosis entre otras. (2,3,4).

No existe en nuestro medio datos epidemiológicos suficientes sobre esta patología, sin embargo en un hospital del I.M.S.S. se encontró una incidencia de 14.6/1000 recién nacidos vivos, - con letalidad del 8.5%, mortalidad de 1.25/1000 recién nacidos vivos y un porcentaje de secuelas del 3.6% (5).

Sarnat y colaboradores plantearon los criterios para la identificación de signos neurológicos en neonatos que presentan hipoxia, estableciendo además la relación entre la presencia de dichos signos y el pronóstico. (6). Más tarde Finer y colaboradores modificaron y simplificaron esta clasificación quedando de la siguiente manera:

Estado I: hiperreflexia, irritabilidad, taquicardia y dilatación pupilar.

Estado II: hiporreflexia, letargia, miosis, bradicardia, reflejos primarios disminuidos (moro y succión). Convulsiones.

Estado III: estupor, flaccidez, pupilas pequeñas y fijas (con pobre respuesta, reflejos de flexión disminuídos, hipotermia, reflejos primarios ausentes (moro y succión).

(7).

En la encefalopatía hipóxico-isquémica como su nombre lo indica se presentan hipoxemia e isquemia, que traen como consecuencia cambios en el flujo sanguíneo cerebral, equilibrio ácido-base y respiración celular.(3.8). Observándose como diferencia importante entre estos dos eventos, la disminución en el aporte de glucosa durante el fenómeno isquémico con la consecuente acidosis intracelular.(9).

Se ha estudiado la CPK-BB en un intento por determinar la existencia de lesión neuronal durante la encefalopatía hipóxico-isquémica y a la vez se ha tratado de establecer como factor -- pronóstico.

La creatininfosfoquinasa tiene tres isoenzimas: CPK-MM o muscular que constituye la mayor parte, CPK MB o miocárdica y la CPK-BB o cerebral.

La CPK-BB fué detectada originalmente en el tejido cerebral pero posteriormente se demostró su presencia en tejidos renal, pulmonar, tiroideo, vesical, prostático, uterino y gastrointestinal.(10).

Thompson y colaboradores, por estudios de inmunohistoquímica localizaron la CPK-BB en astrocitos del cerebro humano (11), posteriormente Wevers y colaboradores describen la localización de la CPK-BB a nivel mitocondrial neuronal. (12).

Zweig y colaboradores encontraron que la CPK-BB estaba constituida por 16 aminoácidos y su peso molecular era de 82,000 daltons. (13).

La CPK-BB tiene acción a nivel de los compuestos fosfato de alta energía, los cuales actúan como reservorio de energía y reciben con frecuencia el nombre de fosfágenos. La reacción específica en la cual interviene la CPK-BB en estos compuestos es la siguiente:



La CPK-BB es una enzima muy sensible a las variaciones en la presión parcial de oxígeno sanguíneo, siendo liberado cuando dicha presión disminuye, por medio de un mecanismo no bien conocido hasta el momento. Jedelkin y colaboradores han propuesto que la barrera hematoencefálica en los neonatos difiere en cierto sentido a la de los niños mayores y a la de los adultos y es posible por lo tanto que tenga una permeabilidad alterada a la CPK-BB. (15).

Sutton y colaboradores demostraron que durante la encefalopatía hipóxico esquémica puede haber elevación de la fracción miocárdica (CPK-MB), ya que la hipoxia severa en la etapa neonatal pudiera producir daño isquémico a nivel miocárdico. (16).

Kaste y colaboradores demostraron que en el suero de personas sanas, no existe actividad de la CPK-BB y demostró que cuando la lesión cerebral es difusa, la CPK-BB se detecta más frecuentemente que cuando las lesiones cerebrales son focalizadas. (17).

En el estudio de Jedelkin y colaboradores, se observó que los neonatos que tenían los niveles más elevados de CPK-BB -- tuvieron las lesiones neurológicas más severas, además observó que la actividad de la CPK-BB en los niños obtenidos por cesárea no difirió significativamente de la presentada en los niños - obtenidos por parto normal.(15).

Beker y Menzel, también concluyeron que los pacientes con los niveles séricos más elevados de CPK-BB tuvieron un daño severo y un pronóstico no favorable.(18).

En el trabajo efectuado por Cuestas, se encontró que el pico máximo de la CPK-BB se relacionaba con una mortalidad más - elevada y además concluyó que las enfermedades pulmonares, renales, y gastrointestinales no se asociaron con incrementos séricos de las Isoenzimas de la C.P.K, situación que sí se observó en aquellos pacientes que presentaban hemorragia intracraneana y en aquellos que provenían de partos pélvicos y a los que fueron aplicados fórceps al momento de nacer.(19).

Warburton y colaboradores observaron que los recién nacidos fallecidos dentro de los primeros diez días de vida por causas - relacionadas con la asfixia presentada al nacimiento, tuvieron - un aumento significativo de la CPK total en comparación con los sobrevivientes.(20).

Los niveles séricos de la CPK total en recién nacidos normales tiene una marcada variabilidad y algunas veces se han encontrado niveles hasta diez veces por arriba de los presentados en los adultos, principalmente durante los primeros diez día de - vida.(21).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En los servicios de urgencias de pediatría, terapia intensiva pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza, así como en el servicio de neonatología del Hospital de Ginecología y Obstetricia # 3 del mismo Centro Médico, uno de los diagnósticos frecuentes establecidos al ingreso de los pacientes recién nacidos, es el de encefalopatía hipóxico-isquémica.

En algunos estudios se establecen valores pronósticos de los niveles séricos de la CPK-BB en la encefalopatía hipóxico-isquémica.

Por otro lado, otros estudios han establecido que los estadios clínicos de la encefalopatía hipóxico-isquémica, tienen valor pronóstico.

En nuestro medio no encontramos ningún trabajo que haya efectuado determinaciones séricas de la CPK cerebral (BB) en esta entidad, ni tampoco hay estudios que correlacionen la actividad de la CPK cerebral (BB), en el suero, con el estadio clínico en que se encuentra el paciente.

Considerando la mortalidad y las secuelas neurológicas que presentan estos pacientes, creemos justificado confirmar el valor pronóstico de esta determinación sérica, mediante la relación de los datos clínicos y la determinación de los niveles séricos de la CPK cerebral (BB).

Si se establece como factor pronóstico esta cuantificación sérica, nos alertará a ser más enfáticos en el manejo de este tipo de pacientes cuando se encuentran con niveles séricos altos de la CPK cerebral (BB), para disminuir hasta donde sea posible

la presencia de secuelas neurológicas graves.

RAZONAMIENTO DEL PROBLEMA

- La severidad de la encefalopatía hipóxico-isquémica está en relación con la severidad del daño neurológico.
- La lesión neuronal puede manifestarse por liberación de la-CPK cerebral (BB).
- Por lo tanto en nivel sérico de la CPK cerebral (BB) estará en relación con la magnitud de la encefalopatía hipóxico-isquémica.

HIPOTESIS

HIPOTESIS DE NULIDAD (Ho):

No existe relación entre la elevación sérica de la CPK cerebral (BB) y el estado clínico de la encefalopatía hipóxico-isquémica.

HIPOTESIS ALTERNA (H1):

Existe relación entre la elevación sérica de la CPK cerebral - (BB) y el estado clínico de la encefalopatía hipóxico-isquémica.

MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO DE TRABAJO:

Se incluyeron a 10 pacientes recién nacidos eutróficos de término de ambos sexos que ingresaron a los servicios de terapia Intensiva, urgencias de pediatría del Hospital General Centro - Médico La Raza y del Hospital de Ginecología y Obstetricia # 3 del mismo centro médico.

CRITERIOS DE INCLUSION:

A) Se incluyeron a los pacientes recién nacidos que cumplen con los criterios previamente establecidos por Capurro en su parte somatológica (A), para ser considerados de término. (22).

B) Para ser considerados eutróficos se valoraron de acuerdo con la clasificación ya establecida por Jurado García, considerando eutróficos aquellos que se encuentran entre las percentilas 10 y 90 respecto a su peso al nacer en las curvas de crecimiento Intrauterino para niños mexicanos (23).

C) Que hayan tenido una calificación de Apgar en el primer minuto y a los cinco minutos de vida extrauterina de 6 o menos.

D) Que hayan presentado datos clínicos de Encefalopatía - hipóxico isquémica en alguno de sus tres estadios, de acuerdo a la clasificación de Finer.

F) Que presentaron algunos de los siguientes tres datos de sufrimiento fetal: alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal, líquido meconial, requerimientos de maniobras de reanimación neonatal inmediata (oxigenación con ambú, intubación orotraqueal administración de medicamentos: glucosa, bicarbonato, etc).

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

A) Aquellos neonatos eutróficos de término con diagnóstico de encefalopatía hipóxico-isquémica, que además presentaron algunos de los siguientes problemas: traumatismo craneoencefálico, - administración de anestesia general a la madre durante el parto malformaciones neurológicas congénitas evidentes (mielomeningocele, encefalocele, hidrocefalia).

B) Neonatos eutróficos de término con encefalopatía hipóxico-isquémica que requirieron de exsanguinotransfusión o bien - transfusión de sangre total o plasma en sus primeras 72 horas de vida extrauterina.

C) Recién nacidos eutróficos de término con encefalopatía hipóxico-isquémica que tuvieron antecedentes de parto pélvico o bien uso de fórceps para ser extraídos situaciones que por si - solas condicionan elevación de las cifras séricas de la CPK - cerebral (BB).

CRITERIOS DE EXCLUSION

A) Aquellos recién nacidos que como complicación de la encefalopatía hipóxico-isquémica desarrollaron hemorragia intracranéa.

B) Aquellos pacientes que cursaron con encefalopatía hipóxico-isquémica pero que por alguna causa en especial no se les haya podido tomar la muestra para cuantificar los niveles séricos de la CPK cerebral (BB) dentro de sus primeras 72 horas de vida - extrauterina.

MÉTODOS DE ESTUDIO:

El paciente fué captado por el médico residente responsable del estudio, tomándose en consideración:

- A) Antecedentes perinatales de importancia
- B) Valoración de la edad gestacional según Capurro.
- C) Peso al nacer traspolándolo a las curvas de crecimiento intrauterino de Jurado García.
- D) Valoración del estado neurológico del paciente de acuerdo a la clasificación de Finer, para colocarlo en el estado correspondiente.
- E) Se tomaron 2.5 ml de sangre venosa mediante punción femoral con jeringas estériles e inmediatamente se colocaron en un tubo de ensaye sin anticoagulante, para ser centrifugada la muestra por espacio de 20 minutos para extraer el suero resultante.
- F) Se juntaron por lo menos tres muestras en un lapso de 96 horas después de extraída la muestra, para posteriormente ser procesadas al mismo tiempo, en vista de que se requirió de este mínimo de muestras para poderse efectuar el método de laboratorio.
- G) Mientras se juntaron las tres muestras el suero se congeló a menos de 4°C.
- H) En la misma muestra se efectuó determinación de la CPK, total y posteriormente se efectuó la determinación de la fracción cerebral (BB).
- I) Todas las muestras fueron procesadas en el laboratorio de análisis clínicos del hospital Mocol. Debido a que las concentraciones de CPK cerebral (BB) son muy bajas y no es posible determinarlas por métodos enzimáticos, su determinación se efectuó por electroforésis (método con el cual no se cuenta por el momento en nuestro hospital)

utilizando un reactivo de los laboratorios Helena. (24, 25,26).

- J). El costo del presente estudio estuvo a cargo del residen
te responsable.

CONSIDERACIONES ETICAS:

En vista de constituir la toma de muestra sanguínea un estudio adicional y no indispensable para la adecuada evolución del paciente se solicitó por escrito la autorización por parte del familiar responsable tanto para la toma de la muestra como para el ingreso al protocolo de investigación. Se utilizaron para tal efecto las formas ya establecidas por parte de la Jefatura de Enseñanza e Investigación del Hospital General Centro Médico La Raza.

Por otro lado la cantidad de sangre extraída para el estudio de los niveles séricos de CPK cerebral (BB) fué de 2.5. ml. los cuales consideramos no afectan el estado general del paciente.

ANALISIS ESTADISTICO:

- A) Nivel de Medida: ordinal y de proporción
- B) Estadística empleada; no paramétrica
- C) Se utilizó la correlación de Speraman.

RESULTADOS

El grupo de estudio estuvo constituido por un total de 10 recién nacidos con el diagnóstico de encefalopatía hipóxico isquémica con un rango de edad de 20.75 ± 27.25 hrs.

Cinco pacientes fueron del sexo femenino y cinco fueron del sexo masculino; la valoración de la edad gestacional en base a las características somatológicas de Capurro tuvieron una media de 39.5 ± 1.5 semanas y el peso al nacimiento tuvo una media de 3.275 ± 0.575 (Cuadro 1).

La resolución del embarazo fué en el 60% de los casos por parto y en el 40% de los casos por cesárea cuya indicación fue sufrimiento fetal (Figura 1).

La valoración de Apgar tuvo una moda de 2 al minuto y de 6 a los cinco minutos.

Fallecieron dos pacientes (Caso 1 y Caso 5) que corresponden a un 20%. Estos pacientes presentaron los niveles más elevados de CPK cerebral (BB). Dos pacientes presentaron a su egreso secuelas apreciables como espasticidad muscular, clónus y crisis convulsivas intermitentes.

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el nivel sérico de la CPK cerebral (BB) y el estadio clínico de Finer con una r de Spearman de 0.74 y una p menor de 0.01 (Gráfica 1. Semilogarítmica).

En cuanto a la valoración de Apgar también se encontró una relación estadísticamente significativa con el nivel sérico de la CPK cerebral (BB) siendo la r de Spearman de 0.62 con una p menor de 0.05 (Gráfica 2 semilogarítmica). La CPK total así como las

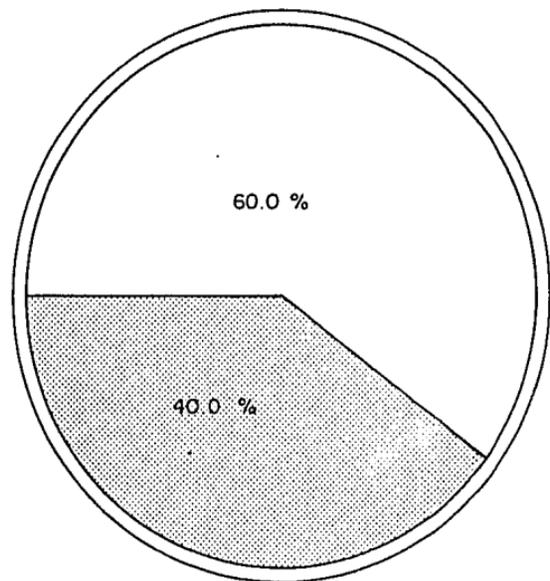
fracciones MB y MM no fueron estadísticamente significativas en relación con el estado de finer habiendo obtenido cada una de ellas una p mayor de 0.05.

CUADRO I

n	SEXO		EDAD	PESO
	M	F	GESTACIONAL (SEMANAS)	AL NACIMIENTO
10	5	5	39.5 ± 1.5	3.275 ± 0.575

FIGURA 1

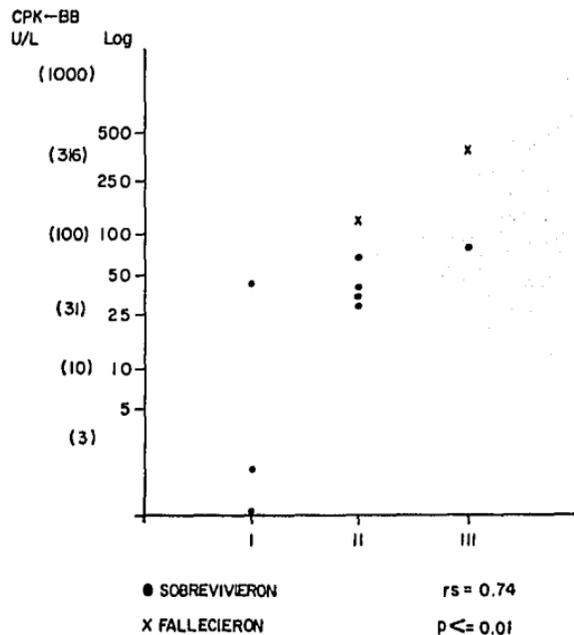
RESOLUCION DEL EMBARAZO EN LOS PACIENTES RECIEN NACIDOS CON
ENCEFALOPATIA HIPOXICO - ISQUEMICA



 PARTO

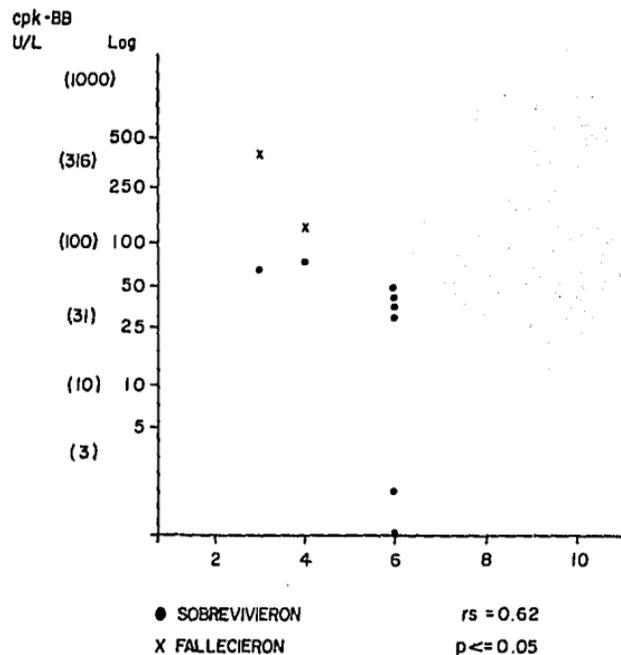
 CESAREA

NIVEL DE CPK-BB EN RELACION CON EL ESTADIO CLINICO DE FINER



GRAFICA 1

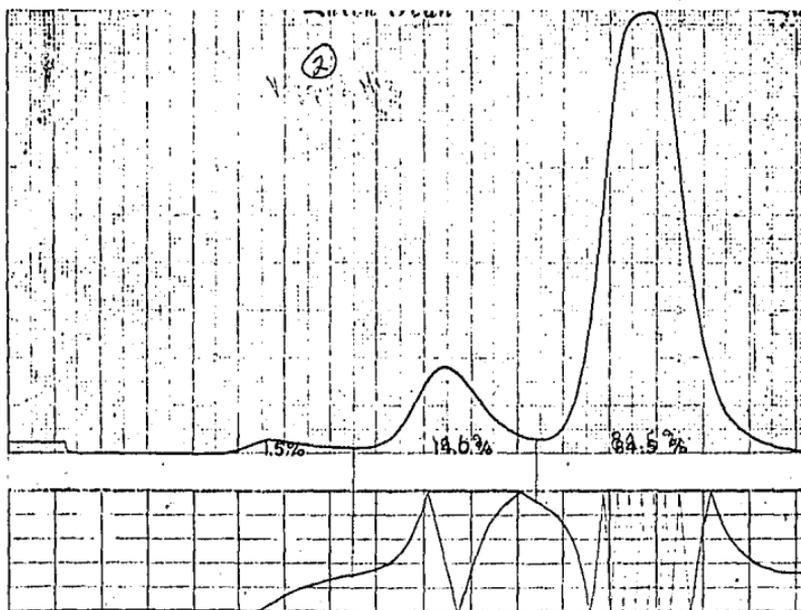
NIVEL DE CPK-BB EN RELACION CON EL APGAR
A LOS 5 MINUTOS



GRAFICA 2

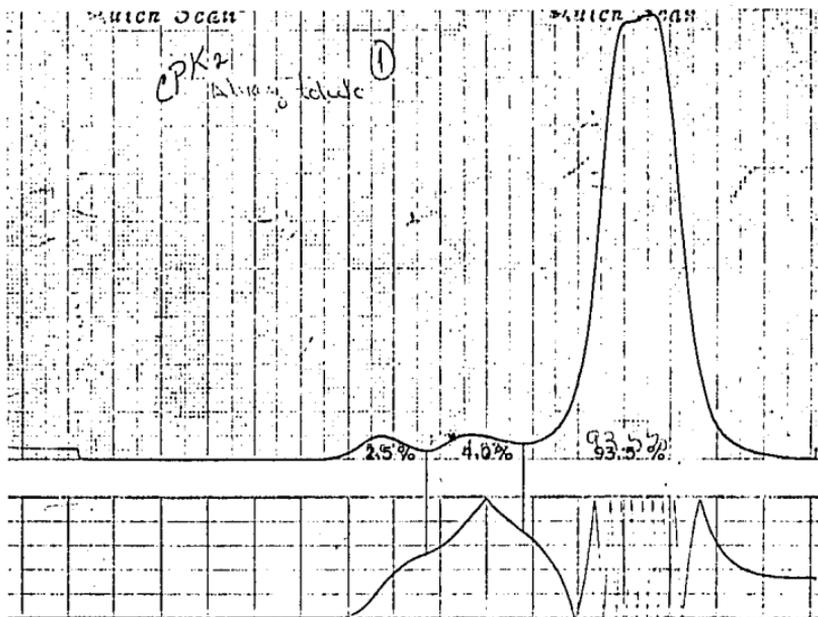
CASO No. 1

CPK TOTAL : 10,400 U/L
CPK BB : 156 U/L
CPK MB : 1456 U/L
CPK MM : 8788 U/L



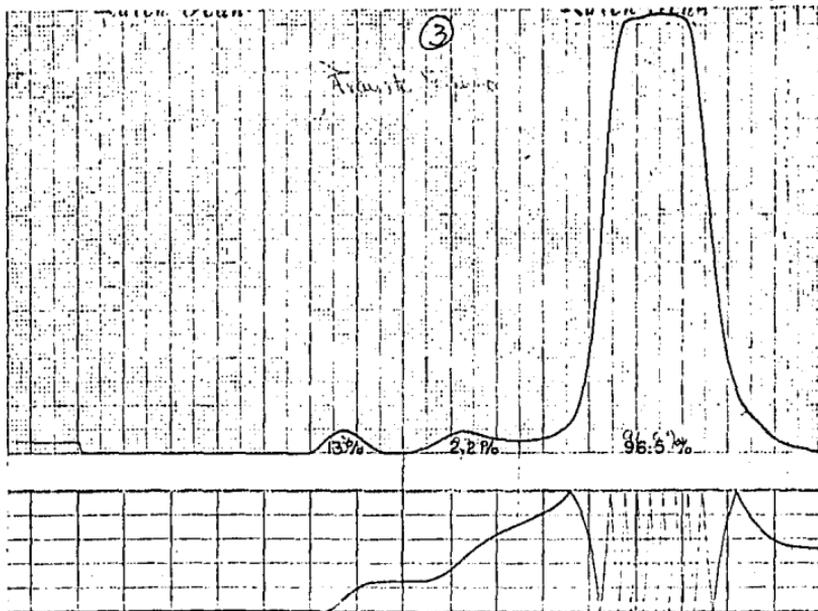
CASO No. 2

CPK TOTAL : 1356.1 U/L
CPK BB : 33.9 U/L
CPK MB : 54.2 U/L
CPK MM : 1268 U/L



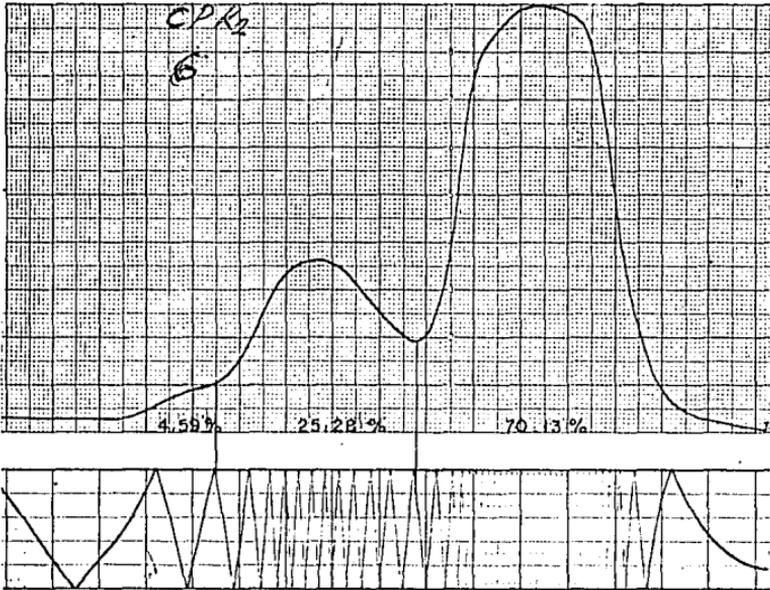
CASO No. 3

CPK TOTAL : 161 U/L
CPK BB : 2.09 U/L
CPK MB : 3.54 U/L
CPK MM : 155.3 U/L



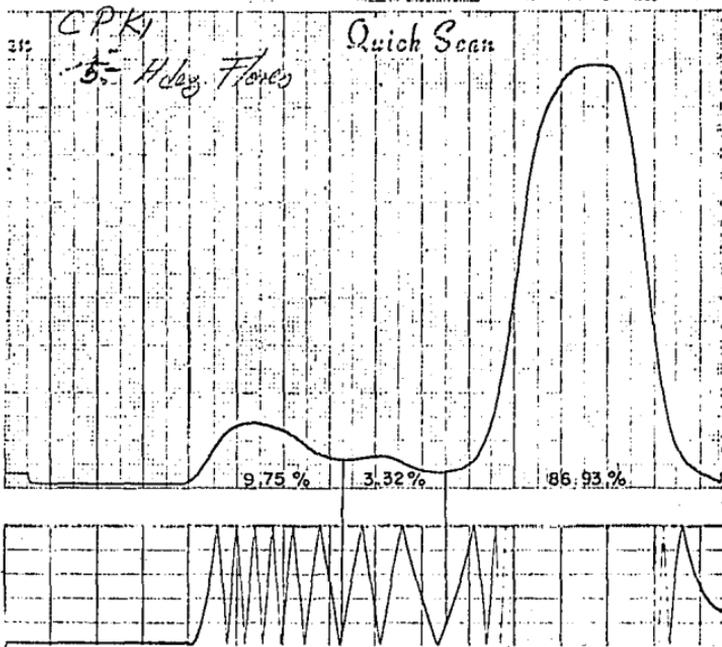
CASO No. 4

CPK TOTAL : 1004 U/L
CPK BB : 46.08 U/L
CPK MB : 253.81 U/L
CPK MM : 704.11 U/L



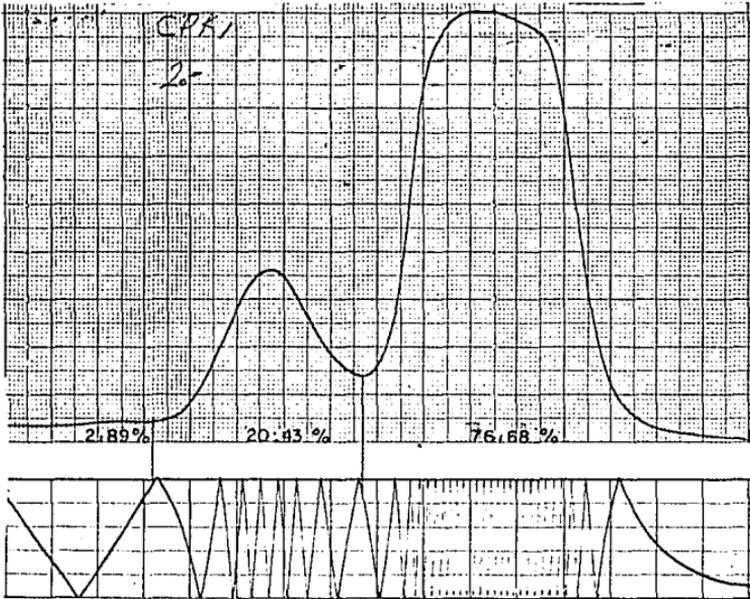
CASO No. 5

CPK TOTAL : 4500 U/L
CPK BB : 438.75 U/L
CPK MB : 149.40 U/L
CPK MM : 3911.85 U/L



CASO No. 6

CPK TOTAL : 2429 U/L
CPK BB : 70.20 U/L
CPK MB : 496.24 U/L
CPK MM : 1862.56 U/L



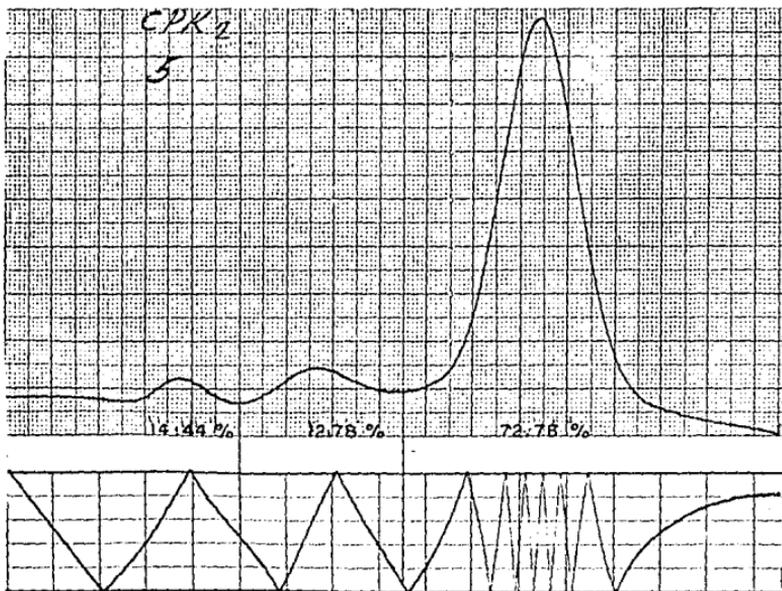
CASO No. 7

CPK TOTAL : 283 U/L

CPK BB : 40.86 U/L

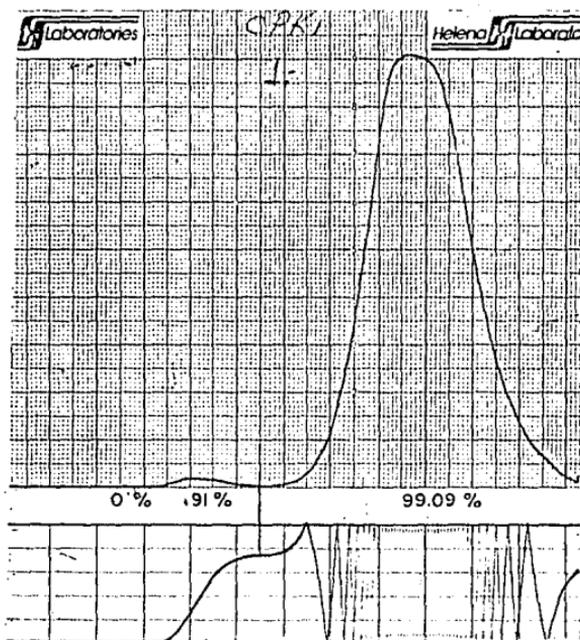
CPK MB : 36.17 U/L

CPK MM : 205.97 U/L



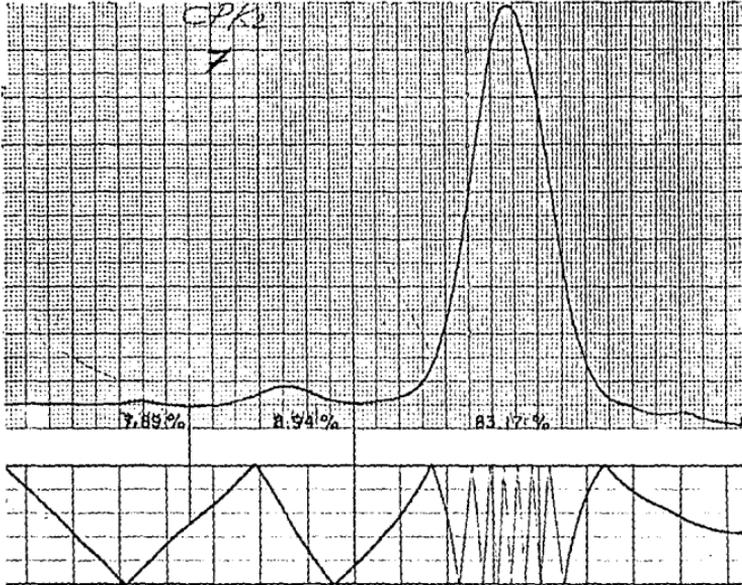
CASO No. 8

CPK TOTAL : 1728 U/L
CPK BB : 0 U/L
CPK MB : 15.72 U/L
CPK MM : 1712.28 U/L



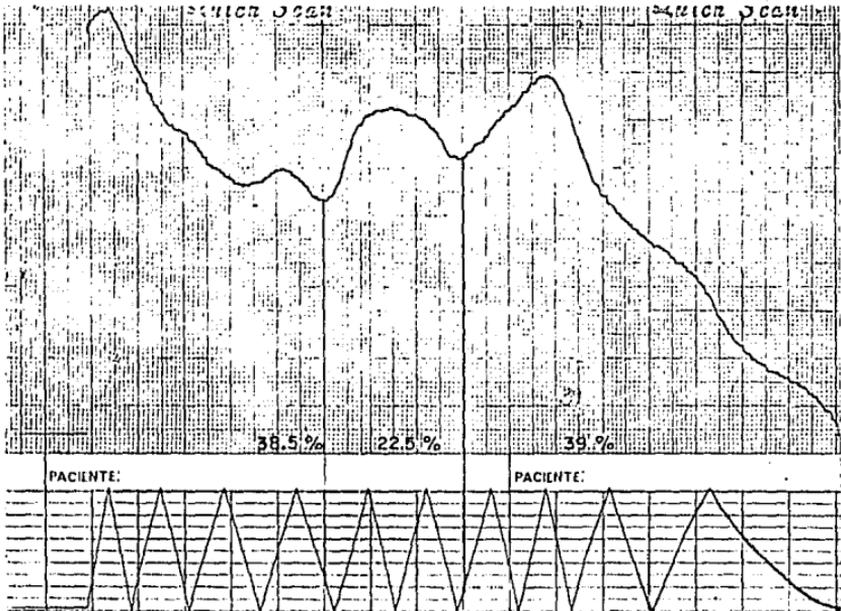
CASO No. 9

CPK TOTAL : 990 U/L
CPK BB : 78.1 U/L
CPK MB : 88.5 U/L
CPK MM : 823.3 U/L



CASO No. 10

CPK TOTAL : 102 U/L
CPK BB : 39.27 U/L
CPK MB : 22.9 U/L
CPK MM : 39.78 U/L



DISCUSSION

ESTA YESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 39 -

Se ha observado que la CPK cerebral (BB) puede ser detectada en el suero de pacientes que sufren una agresión cerebral como consecuencia de un evento hipóxico isquémico (14, 15, 17, 20). La CPK cerebral (BB) ha demostrado ser un parámetro para evaluar el pronóstico del paciente (18, 19).

No encontramos en la literatura algún estudio que correlacionara el nivel sérico de la CPK cerebral (BB) con el estado clínico de Finer.

En nuestro trabajo encontramos una correlación estadísticamente significativa entre el nivel sérico de la CPK cerebral (BB) y el estado clínico de Finer. También encontramos una correlación estadísticamente significativa entre los niveles séricos de la CPK cerebral (BB) y la calificación de Apgar obtenida a los 5 minutos que también es considerado como pronóstica.

Algunos estudios como el de Warburton y colaboradores (20) presentan una correlación estadísticamente significativa entre los niveles totales de CPK y el Apgar obtenido al minuto de vida después del nacimiento.

Los dos recién nacidos que fallecieron al séptimo y noveno día por causas relacionadas con el evento hipóxico-isquémico tuvieron un aumento significativo de la CPK cerebral (BB) en comparación con los sobrevivientes; en el trabajo de Cuestas (19) se encontraron resultados similares.

Las isoenzimas MB, MM así como la CPK total no correlacionaron con el estado clínico ni con la mortalidad. Este hecho nos habla de la especificidad que tiene la isoenzima cerebral

(BB) en relación a la agresión cerebral por hipoxia-isquemia.

CONCLUSIONES

- 1.- Existe correlación estadísticamente significativa entre el nivel sérico de la CPK cerebral (BB) y el estado clínico de Finer.
- 2.- Existe correlación estadísticamente significativa entre el nivel sérico de la CPK cerebral (BB) y la calificación de Apgar obtenida a los 5 minutos de vida.
- 3.- La CPK cerebral (BB) demuestra ser altamente específica para la agresión al sistema nervioso central consecutivo a un evento hipóxico-isquémico, ya que no se encontró correlación entre el nivel sérico de las otras isoenzimas y el valor total de la CPK total, ni tampoco hubo correlación con el estado clínico de Finer, ni con la mortalidad.
- 4.- Los niveles séricos de la CPK cerebral (BB) son pronósticos para la vida, pero deberá efectuarse estudios posteriores para saber si hay una relación entre los niveles séricos de la CPK cerebral (BB) y las secuelas neurológicas tardías que presenten estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Jasso: Neonatología práctica. 2a. ed. México: El Manual Moderno, 1983: 241-243.
- 2.- Avery GB: Neonatología. Fisiopatología y manejo del recién nacido. 2a. ed. Buenos Aires: Intermédica, 1983:911-918.
- 3.- Volpe JJ: Neurology of the new born. Major problems in clinical pediatrics. 1a. ed. Philadelphia: WB Saunders, 1981: 141-179.
- 4.- Robertson C. Finer N: Term infants with hypoxic-ischemic encephalopathy; outcome at 3-5 years. Develop Med Child Neurol. 1985;27; 473-484.
- 5.- González CH, Lima DG, Posada OG, Huesca JC, González SL, Sobrino MJ: Aspectos epidemiológicos de la encefalopatía hipóxico-isquémica. Bo. Med. Hosp Infant Mex 1985; 42(9): 541-550.
- 6.- Sarnat HB, Sarnat MS: Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study. Arch. Neurol. 1976;33:696-705.
- 7.- Finer NN, Robertson CM, Richard RT, Pinell LE, Peters KL: Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates; perinatal factors and outcome. J. pediatr 1981;98:112-117
- 8.- Friis-Hansen: Perinatal brain injury and cerebral blood flow in new born infants. Acta Paediatr Scand 1985;74:323-331
- 9.- Safar P: Dynamics of brain resuscitation after ischemic-anoxia. Hosp Prac 1981;2;67-72

- 10.- Lamar W, Woodard L, Statland BE: Clinical Implications of creatine kinase BB isoenzyme. *New Eng J Med.* 1978;299 (15) 834-835.
- 11.- Thompson RJ, Sarjant J: Immunohistochemical localization of creatine Kinase-BB isoenzyme to astrocytes in human brain. *Brain Res* 1980; 201;423-426
- 12.- Wevers RA, Reutelingsperger CPM, Dam B, Soons JBJ: Mitochondrial creatine kinase in the brain. *Clin Chim Acta* 1981;119 209-223.
- 13.- Zweig MH, Steirteghelm AC, Schechter AN: Radioimmunoassay of creatine kinase isoenzymes in human serum: Isoenzyme BB *Clin Chem* 1978; 24(3): 422-428
- 14.- Lehninger AL: *Bioquímica*. 1a. ed. México; Omega,1977:318-323.
- 15.- Jedelkin R, Sinnika K, Shennan AT, Rowe RD, Ellis G: Creatine phosphokinase and Isoenzymes in normal and stressed neonates *Mayo Clin Proc.* 1982; 28 (2)317-322
- 16.- Sutton TM, O'Brien JF, Kleinberg F: Serum levels of creatine phosphokinase and Isoenzymes in normal and stressed neonates *Mayo Clin proc.* 1981;56:150-154
- 17.- Kaste M, Somer H, Kottinen A: Brain type creatinekinase isoenzyme. *Arch. Neurol* 1977;34;142;144
- 18.- Becker M, Menzel K: Brain Typical creatinekinase in the serum of new born infants with perinatal brain damage. *Acta*

Pediatr Scand 1978; 67:177-180

- 19.- Cuestas RA: Creatine Kinase isoenzymes in high risk infants
Pediatr Res 1980; 14:935-938
- 20.- Warburton D, Singer, Williams: Effect Of Acidosis on the -
activity of creatine phosphokinase and its isoenzymes in -
the serum of new born infants. Pediatrics 1981; 68 (2): -
195-197
- 21.- Gilboa N, Swanson R: Serum creatine phosphokinase in normal
newborns Arch Dis Child 1976; 51:283-285
- 22.- Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-García R: A -
simplified method for diagnosis of gestational age in the
newborn Infant. J. Pediatr 1978;93 (1)120-122
- 23.- Jurado García E, Abarca AA, Osorio RC, Campos OR, Saavedra
MA, Alvarez DJ, Parra JS: El crecimiento intrauterino. Bol.
Med Hosp Infant Méx. 1970; 27(2) 163-194
- 24.- Tsung SH: Creatine Kinase Isoenzyme patterns in human tissue
obtained at surgery. Clin Chem 1976; 22(2): 173-175.
- 25.- Ljungdahl L, Gerthard W: Creatine Kinase isoenzymes variants
in human serum. Clin Chem 1978; 24(5): 832-834.
- 26.- Pudek MR, Jacobson BE: Effect of macro creatine kinase BB
on results of difeferent creatine kinase isoenzyme method.
Clin Chem 1982; 28 (6): 1980.