

11237  
2ej  
59



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

División de Estudios Superiores

Hospital General Centro Médico "La Raza" I.M.S.S.

**CARDIOMIOPATIA HIPOXICA, PRESENTACION CLINICA  
Y FRECUENCIA EN UNA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO  
NEONATAL**

**TESIS RECEPCIONAL**

Que para obtener el Grado de:

Especialista en Pediatría Médica

presenta

**DR. FREDDY ALFONSO FARAH SAAD**



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

México. D. F.

1986



## **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.

## INDICE

	PAGINAS
1.- OBJETIVOS	1
2.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS	2
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
4.- PROGRAMA DE TRABAJO	8
5.- CRITERIO DE INCLUSION, NO <u>IN</u> CLUSION Y EXCLUSION	9
6.- MATERIAL Y METODOS	10
7.- RESULTADOS	12
8.- GRAFICAS	16
9.- DISCUSION	23
10.-CONCLUSIONES	27
11.-PERSPECTIVAS DE DESARROLLO	28
12.-BIBLIOGRAFIA	29

### ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Desde 1947 ya se describían lesiones isquémicas miocárdicas en pacientes recién nacidos<sup>(1)</sup>. A partir de entonces han aparecido numerosos reportes aislados en la literatura de alteraciones transitorias de la función miocárdica en niños con asfixia perinatal<sup>(1,2,3,4)</sup>.

A pesar de que esta entidad ha sido documentada desde hace aproximadamente 40 años recibiendo por diferentes autores sinónimos de: Insuficiencia tricuspídea transitoria con disfunción miocárdica, Insuficiencia miocárdica transitoria, Cardiomiopatía isquémica del recién nacido y Necrosis del músculo papilar entre otros, no ha sido suficientemente estudiada, lo cual ha propiciado que pase en ocasiones de sapercibida, o se confunda con alguna otra entidad, por ejemplo: Síndrome de dificultad respiratoria, aspiración de meconio, cardiopatías estructurales como el Síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico o la interrupción del arco aórtico<sup>(3,4,5)</sup>.

Dado que esta enfermedad nunca ocurre en forma aislada, ya que la hipoxia es un fenómeno sistémico que afecta a todos los tejidos de la economía, es por lo tanto común encontrar manifestaciones clínicas de Encefalopatía hipóxico-isquémica, Insuficiencia renal aguda o Hipertensión pulmonar persistente neonatal que pueden comprometer aún más la función miocárdica y desviar la atención del médico tratante<sup>(5, 11)</sup>.

ción con la reserva sanguínea de cada órgano.

La redistribución del flujo sanguíneo que ocurre con hipoxia moderada, usualmente ocasiona un incremento al doble de la fracción de expulsión dirigida al cerebro, corazón y glándulas adrenales; cuando la hipoxia es severa, el flujo sanguíneo se incrementa hasta seis y media veces (100ml/100g de miocardio/minuto, a 650ml/100g/min). En el caso del miocardio la reserva sanguínea es pobre, lo que ocasiona que cambios mínimos alteren su funcionamiento<sup>(10,11)</sup>. Por lo tanto, es obligado que ocurra un evento hipóxico que anteceda las manifestaciones clínicas de la disfunción miocárdica, la cual es expresada como grados variables de insuficiencia cardíaca que puede llegar hasta el choque cardiogénico. Es común encontrar además, soplos sistólicos de insuficiencia tricuspídea por disfunción del músculo papilar, retracciones intercostales, cianosis y taquipnea<sup>(10,12)</sup>.

Existen marcadas diferencias en la localización de las lesiones isquémicas entre el adulto y el recién nacido. En el recién nacido la carga de trabajo es mayor en el ventrículo derecho, y en el adulto lo es en el ventrículo izquierdo, por lo tanto éste es más susceptible a la hipoxia<sup>(3)</sup>; es por ello que en caso de oclusión coronaria la irrigación es suplida en el subendocardio por circulación colateral, lo que explica la baja incidencia de lesión en los músculos papilares.

En el recién nacido la situación es diferente ya que el trabajo del ventrículo derecho es más importante, y no es sino hasta la sexta semana de vida cuando se establece la circulación de tipo adulto; ésta diferencia también explica que en condiciones de asfixia el subendoar-

sidad de los ruidos, de los pulsos distales y hallazgos auscultatorios ya mencionados, existen métodos paraclínicos de gran ayuda diagnóstica como son: El electrocardiograma en el que se pueden encontrar datos de isquemia subendocárdica o incluso infartos<sup>(3,4)</sup>, la radiografía de torax que generalmente muestra datos de cardiomegalia de grado variable con congestión veno-capilar<sup>(2,3,4,12)</sup>. Alteraciones bioquímicas como la determinación de la fracción miocárdica de la creatín-fosfoquinasa, aunque ésta última también se ha observado elevada en lesiones a nivel de otros tejidos<sup>(13,14)</sup>, por lo que la validez de los resultados deberá correlacionarse con la clínica, y su determinación debe ser secuencial. Esta enzima característicamente se eleva en forma importante alcanzando su pico máximo a las seis horas posteriores al insulto hipóxico, y desaparece a las treinta y seis horas.

El examen ecocardiográfico es también de gran utilidad ya que permite descartar anomalías estructurales cardíacas, evalúa la función ventricular y diagnostica regurgitaciones valvulares sobre todo con la técnica de Doppler<sup>(10,15)</sup>.

Los exámenes con medio de contraste también han sido utilizados como métodos diagnósticos con resultados positivos, como la angiografía con radioisótopos utilizando Sodio-potasio radioactivos que permiten visualizar las zonas afectadas a través de defectos de captación. Su uso es limitado ya que tiene que someterse el paciente a irradiación, es costoso, y en vista de que el equipo no es portátil el paciente tiene que transportarse al lugar diseñado para realizar el estudio<sup>(18)</sup>.

### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el servicio de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital de Gineco Obstetricia No 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social, ingresan con frecuencia recién nacidos tanto de término como de pretérmino - con antecedente de hipoxia perinatal moderada y severa.

Dado que la Cardiomiopatía hipóxica es un padecimiento que ocurre en recién nacidos con éstas características, su diagnóstico pasa frecuentemente desapercibido al no tener presente los mecanismos fisiopatológicos que lo desencadenan, o puede confundirse con otras entidades que comparten datos clínicos similares.

Por lo anterior es importante conocer la frecuencia de presentación de la CMH en nuestras unidades de cuidado intensivo neonatal, y establecer una ruta crítica para el diagnóstico temprano de ésta patología.

### PROGRAMA DE TRABAJO

#### Universo de Trabajo:

El estudio se realizó en pacientes recién nacidos independientemente de su edad gestacional y sexo con antecedente de hipoxia perinatal (ver criterio de inclusión) que ingresaron al servicio de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital de Gineco-Obstetricia No 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el período comprendido entre el 1ro de Septiembre al 3 de Octubre de 1986. Se efectuó en colaboración con los servicios de Cardiopediatría del Hospital General del Centro Médico La Raza para la realización e interpretación del electrocardiograma. Personal de laboratorio de Urgencia del HG del CMR para la determinación de los niveles séricos de la isoenzima MB de la CPK (CPK2). Personal del Departamento de Radiodiagnóstico para la realización e interpretación del estudio radiológico de Torax. Intervienen además médicos de base del Servicio de Terapia Intensiva Neonatal en apoyo y permiso para la realización del estudio.

## MATERIAL Y METODOS

Se efectuó un estudio prospectivo en el que se revisaron desde el 1ro de Septiembre al 3 de Octubre de 1986 todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal del Hospital de Gineco-Obstetricia No 3 del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Hubo un total de 47 recién nacidos que ingresaron a dicho servicio. De estos pacientes, 7 (14.8%) correspondieron a recién nacidos de término con rango de peso entre 2.500 a 3.500g; 32 (68%) a recién nacidos de pretérmino con pesos entre 1.001 a 2.499g, y 8 (17%) correspondieron a recién nacidos inmaduros con peso entre 751 a 1.000g. La vía de obtención en 27 de ellos (57.4%) fué por operación cesarea siendo su principal indicación la de Sufrimiento fetal agudo.

Se seleccionaron para el estudio a 10 recién nacidos que cumplieron con el criterio de inclusión. 9 de los pacientes eran pretérmino con un rango entre 1.300 y 2.400g (media de 1.850g), y 1 paciente de término con peso de 3.250g.

No hubo pacientes con sospecha de cierre in-útero de conducto arterioso o con datos clínicos de cardiopatía estructural. Se excluyeron 2 pacientes recién nacidos pretérmino que fallecieron en el Servicio de Transición antes de las primeras 6 horas de vida.

Con el fin de establecer una ruta crítica para el diagnóstico de CMH, se efectuaron estudios tanto clínicos como paraclínicos en el --

Se considera que existe CMH cuando se encuentren por lo menos datos clínicos, electrocardiográficos y alteraciones bioquímicas como las ya mencionadas.

Para los efectos del estudio, se solicitó a cada uno de los padres el consentimiento para la toma de muestras sanguíneas explicándoles el motivo del estudio.

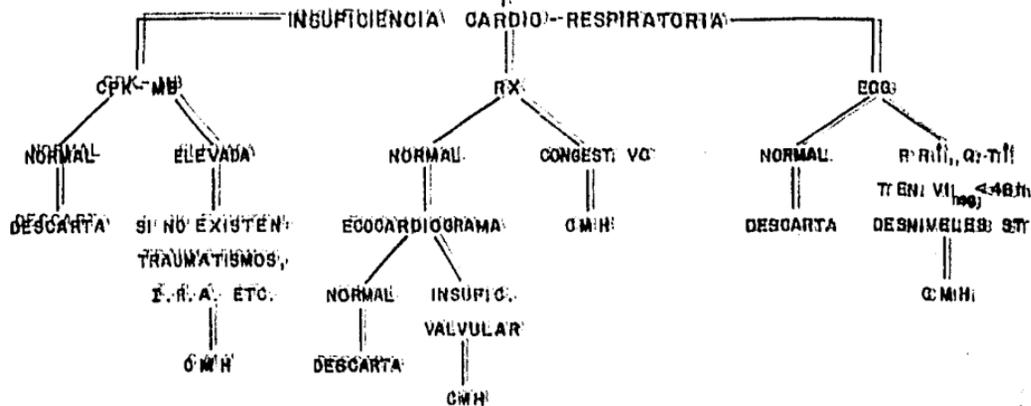
Los hallazgos electrocardiográficos obtenidos se compararon con los valores normales establecidos para pacientes recién nacidos prematuros en las primeras 48 horas de vida.

Se obtendrá la media y dos errores standard para cada uno de los parámetros.

RUTA CRITICA PARA EL Dx.  
DE CMH:

HISTORIA:

(APGAR A LOS 5 min  $\leq$  6)



LA ALTERACION DE ESTOS TRES PARAMETROS ESTABLECEN EL DIAGNOSTICO CLINICO Y PARACLINICO.

**FALLA DE OXIGEN**

## RESULTADOS

Las características según los parámetros clínicos y paraclínicos estudiados en cada uno de los pacientes fueron:

1.- A la exploración física: como se observa en la figura 1, ningún paciente presentó frecuencias cardíacas mayores de 150 por minuto - ni algún otro dato sugestivo de insuficiencia. 1 paciente presentó soplo sistólico con una frecuencia cardíaca mayor de 160 por minuto, pulsos saltones, polipnea, thrill supraesternal y precordio hiperdinámico, el cual se atribuyó a persistencia de conducto arterioso y que respondió satisfactoriamente al cierre farmacológico con indometacina (caso 5). 1 paciente con frecuencias cardíacas de 110 por minuto probablemente por efecto parasimpático de Encefalopatía Hipóxico-isquémica en su estadio II, el cual resolvió al evolucionar el cuadro neurológico hacia la mejoría (caso 9).

2.- Electrocardiograma: En todos los casos hubo ritmo sinusal con onda P de morfología normal sin datos de sobrecarga. Onda Q positiva en las derivaciones DI-DII-DIII y AVF en todos los pacientes con una altura media de 1.45 mm y con 2 errores standard (2ee) de 0.45 (Figura 2). El intervalo P-R con una duración media de 0.08 seg y 2ee de 0.01 lo que permite un acortamiento hasta de 0.06 seg en el segmento (Figura 3). Eje a la derecha en  $+136^\circ$  como media y 2ee de  $22^\circ$ . La Relación R/S en V1 y V6 fueron normales excepto en el caso 7 que mostró fuerzas derechas importantes, ritmo de la unión A-V - sin trastornos de repolarización ventricular, lo que se pudo expli

car por ser paciente cercano del término con Síndrome de dificultad respiratoria importante e Hipertensión arterial pulmonar. El intervalo Q-T se mostró alargado en 4 de los 10 pacientes sin trastornos electrolíticos ni metabólicos que lo explicasen (Figura 4). No hubo desniveles patológicos en ningún caso. El valor medio para el intervalo Q-T fué de 0.28 con 2ee de 0.03, lo cual, si se observa en la figura se encuentra por encima de los valores normales establecidos para prematuros según sus frecuencias cardíacas medias.

El Q-Tc al igual que el parámetro anterior se encontró alargado en los mismos 4 pacientes con una media de 0.42 y 2ee de 0.04 lo cual se encuentra en límites superiores normales.

3.-La Radiografía de Torax mostró en 5 de los pacientes un patrón retículo-granular sugestivo de Síndrome de dificultad respiratoria en sus diferentes grados de severidad, sin datos de patología cardíaca agregada. Otros 3 pacientes fueron completamente normales. 1 paciente mostró datos de hipertensión veno-capilar compatible con la clínica de persistencia de conducto arterioso. 1 paciente mostró imagen sugestiva de Hemorragia pulmonar difusa y que posteriormente falleció como complicación de Septicemia ( caso 7).

La relación cardio-torácica y timo-torácica fué normal en todos los casos.

4.- Bioquímicos: Los valores de Creatin fosfoquinasa se encontraron elevados en 9 de los 10 pacientes, sin embargo la isoenzima MB se encontró normal en cada uno de ellos excepto en un caso (caso 4), pero que no se relacionó con ninguno de los demás parámetros. En 1 paciente no se determinó por encontrarse la CPK normal.

Los valores de CPK-MB para cada uno de los casos se encuentran en la tabla 1, con una media de 2.9% y 2ee de 2.52.

FIGURA 1

FRECUENCIA CARDIACA

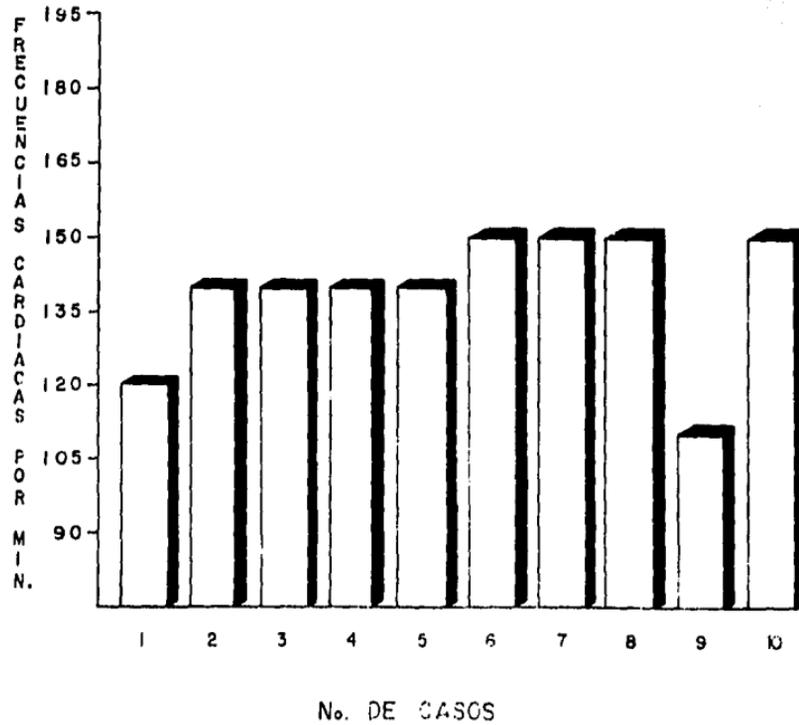


FIGURA 2

O N D A Q

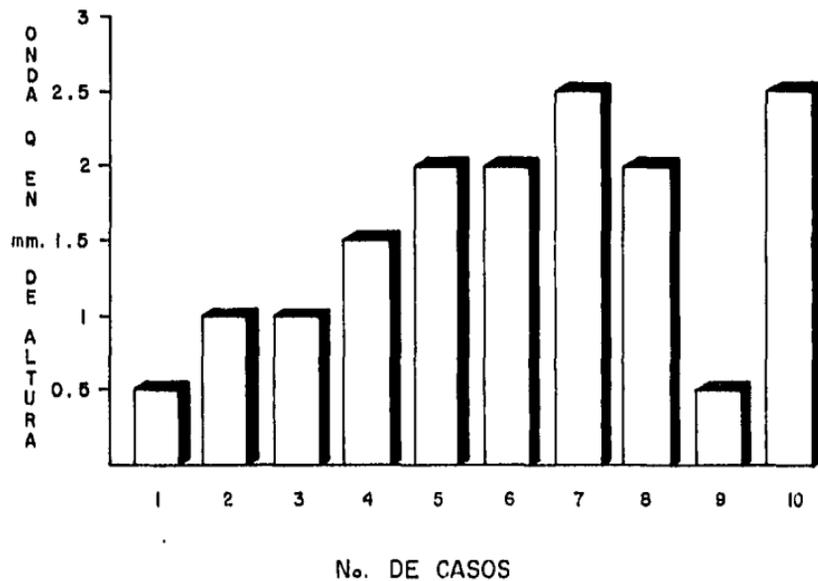


FIGURA 3

INTERVALO P-R

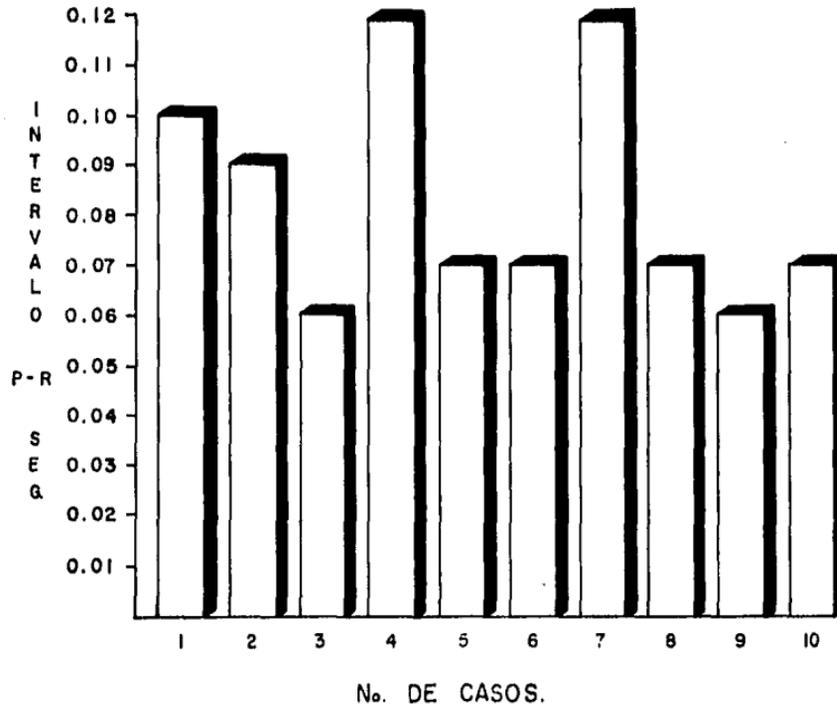
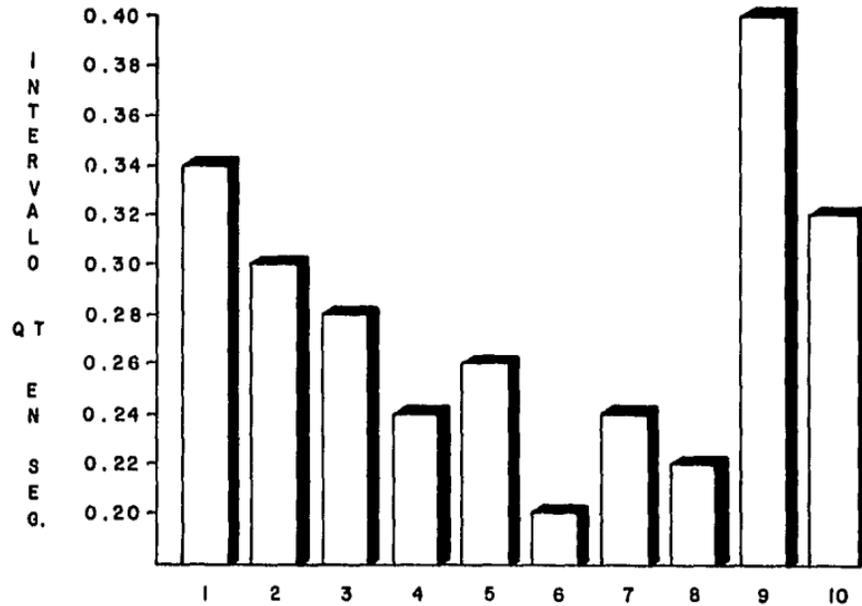


FIGURA 4

INTERVALO QT



No. DE CASOS

FIGURA 6

Q T c

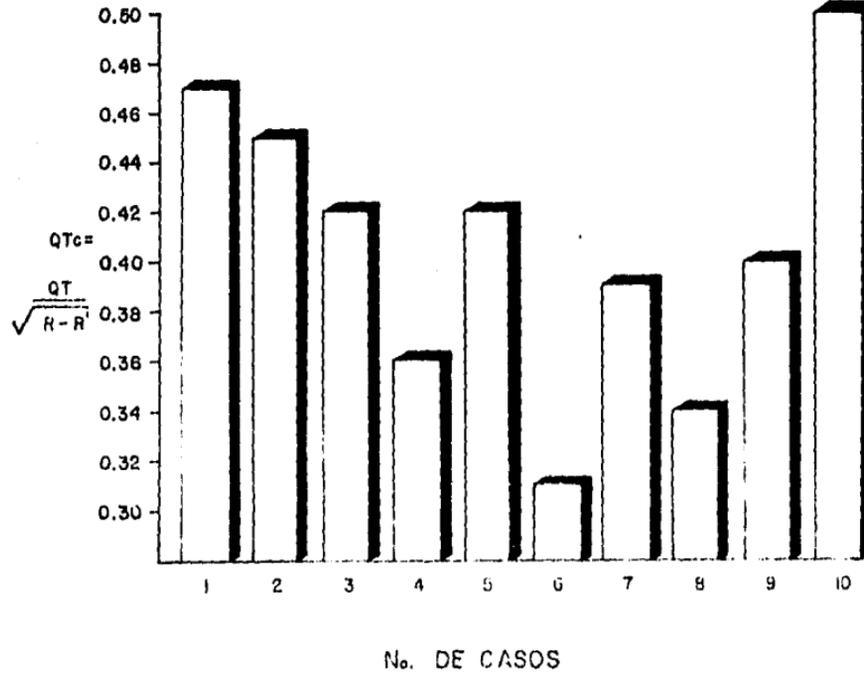
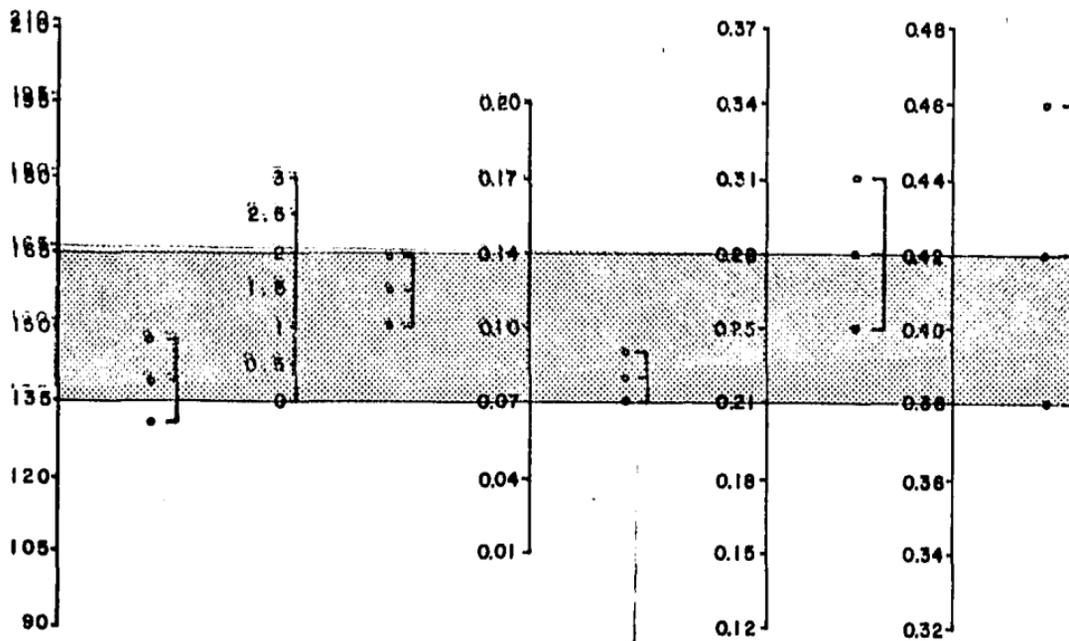


FIGURA 6  
 RESULTADOS ELECTROCARDIOGRAMA  
 COMPARACION CON VALORES NORMALES PRE-ESTABLECIDOS



FC  
 $\bar{X}=139$   
 $2EE \pm 8$

Q  
 $\bar{X}=1.45$   
 $2EE \pm 0.45$

P-R  
 $\bar{X}=0.08$   
 $2EE \pm 0.01$

QT  
 $\bar{X}=0.28$   
 $2EE \pm 0.03$

QTc  
 $\bar{X}=0.42$   
 $2EE \pm 0.04$

TABLA I  
VALORES DE CPK - MB POR CASO

	CPK (U/L)	MB (U/L)	PORCIENTO (%)
1	1.240	12	1
2	89	3	3.3
3	1.200	60	5
4	371	31	8
5	12.000	123	1
6	1800	23	1.2
7	52	—	—
8	1656	15	1.1
9	64	3	4.6
10	223	3	1.3
$\bar{X} \text{ (CPK - MB)} = 2.9 \%$ $2EE = 2.52$			

## DISCUSION

La Cardiomiopatía hipóxica es una entidad que puede presentarse en recién nacidos tanto de término como de pretérmino a consecuencia de una deficiencia de oxígeno en el período perinatal.

En nuestro estudio, a pesar del antecedente de hipoxia que varió de moderada a severa magnitud según los parámetros de Apgar, ningún paciente presentó datos clínicos, electrocardiográficos ni bioquímicos, por lo que no se pudo integrar el síndrome en ninguno de ellos.

Esto difiere de lo reportado en la literatura por algunos autores, quienes han demostrado que existe un riesgo elevado de desarrollar necrosis del músculo papilar de la válvula tricúspide principalmente, con posterior ruptura de cuerdas tendinosas al sobreagregarse en la vida postnatal el incremento en las resistencias sistémicas con aumento en la postcarga.

Cabe anotar sin embargo, que la mayoría de los estudios se han realizado en recién nacidos de término. Estos pacientes poseen una maduración muscular adecuada a nivel de los capilares pulmonares intra-acinares, de tal manera, que ante un estímulo hipóxico intenso pueden reaccionar con incremento en la presión endoarterial, elevando la resistencia pulmonar, el trabajo ventricular y la demanda miocárdica de oxígeno. Además, la estimulación simpática que ocurre durante la hipoxia, puede causar un aumento significativo en la presión sistólica intracavitaria a niveles que exceden los pre-existentes en la aorta, comprime --

tiendo el flujo coronario con la consecuente isquemia y necrosis suben<sub>do</sub>cardíaca (8,19).

En el recién nacido pretérmino, existe aumento en el grosor a nivel de la pared de los vasos preacinares (arterias y venas), disminuyendo en promedio 50µm en el trayecto hacia el alveolo, de tal manera que a nivel de la quinta generación (de resistencia), las arterias intra-acinares poseen pocas fibras musculares en espiral capaces de reaccionar ante un evento hipóxico al igual que lo hace el recién nacido de término a las pocas horas de vida (19).

Donnelly y Col observaron una relación directa en la incidencia -- de necrosis del músculo papilar a medida que aumenta la edad gestacional (8). Igualmente Setzer y Col en un estudio de 84 autopsias de recién nacidos con antecedentes de asfixia perinatal, encontraron una mayor frecuencia de alteraciones miocárdicas en el grupo con peso mayor de 3.000g (59%), menos común en aquellos con peso entre 1.500 y 2.000g (25%), y en el grupo de menos de 1.500g solo el 19% (6).

Desde el punto de vista electrocardiográfico, en nuestro grupo de pacientes, 4 de 10 con peso mayor de 1.500g presentaron alargamiento - en el intervalo Q-T como lo muestra la gráfica 6. Ninguno de los casos se relacionó con alteraciones electrolíticas o metabólicas. Este hecho, apoyado por un estudio realizado por Véliz y Col en nuestro hospital, (23) nos hace suponer que la hipoxia podría jugar un papel importante en la producción de alteraciones en el sistema de conducción intraventricu-- lar, lo cual sería un parámetro electrocardiográfico más para valorar en pacientes recién nacidos con éste antecedente.

Por otro lado, Walsh y Col establecieron parámetros electrocardiográficos normales en un grupo de pacientes prenatales durante la primera semana de vida, encontrando un alargamiento del Q-T en las primeras 24 horas en pacientes mayores de 1.500g, y hasta 7 días después en menores de éste peso. (20)

En relación a los valores obtenidos de CPK total, se observaron elevados en la mayoría de nuestros pacientes. Dado que la elevación de ésta enzima depende de algunos de sus tres grupos de subunidades, tanto la fracción MM (traumatismo obstétrico, medidas terapéuticas iniciales), como la fracción BB (afectación neurológica secundaria a hipoxia) pueden explicar éste hecho. Existe por lo demás un incremento normal de la CPK-MB en el músculo del recién nacido<sup>(21)</sup>.

Es importante considerar que para éste estudio no contamos con valores de referencia normales de CPK-MB en recién nacidos, y los resultados obtenidos se compararon con los valores establecidos para adultos como indicador de infarto<sup>(22)</sup>. Es por lo tanto importante realizar una re-evaluación de éste criterio en estudios posteriores.

Este trabajo no descarta la inexistencia de lesiones miocárdicas secundarias a hipoxia en pacientes recién nacidos prenatales, dado -- que el número de casos no permite un análisis estadístico confiable; sin embargo, podemos inferir con bases fisiopatológicas y con nuestros resultados, que la frecuencia de presentación de ésta patología es menor en recién nacidos con una edad gestacional inferior a 37 semanas o peso menor de 2.500g.

En estudios posteriores, sería conveniente ampliar el número de -

casos y compararlos con grupos controles sin hipoxia perinatal, lo que nos daría un margen de confiabilidad mas amplio, asi como utilizar algunos recursos diagnósticos tales como ecocardiografía, estudio gamagráfico con radioisótopos y otros.

Es conveniente además, en caso de defunción la consecución del estudio hiatopatológico para el diagnóstico definitivo de ésta patología.

## CONCLUSIONES

- 1.- La frecuencia de presentación de la Cardiomiopatía hipóxica es mucho menor en pacientes recién nacidos con peso inferior a 2.500g, no habiendo encontrado en nuestro estudio a ningún paciente que cumpliera con los criterios diagnósticos establecidos.
- 2.- El alargamiento en el intervalo Q-T en pacientes recién nacidos de más de 1.500g, podría ser un dato electrocardiográfico de alteración por hipoxia, probablemente por afectación a nivel del sistema de conducción intraventricular.
- 3.- La interpretación de los valores de CPK-MB en pacientes recién nacidos pretérminos con hipoxia debe hacerse en conjunto con el cuadro clínico y electrocardiográfico, ya que existe riesgo elevado de falsos positivos en éste grupo de edades.

PERSPECTIVAS DE DESARROLLO

- 1.- Aunque existe evidencia de que la CMH puede iniciarse en etapa intrauterina, no hay ningún estudio que confirme bioquímicamente éste hecho, de tal manera que sería de utilidad la medición de la CPK-MB en sangre de cordón umbilical, así como valores de referencia en recién nacidos a diferentes edades -- gestacionales.
  
- 2.- En vista de que ésta enfermedad es poco conocida, incluso entre médicos que atienden recién nacidos, es necesario una mayor difusión de los conocimientos que se tienen sobre ella - para su detección y tratamiento oportuno.
  
- 3.- Es necesario además practicar un seguimiento a corto plazo para conocer la historia natural de éste padecimiento.

BIBLIOGRAFIA

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTEC

- 1.-Ravich R, Rosenblatt P: Myocardial infarction in the newborn infant. J Pediatr 1947;31:266-270.
- 2.-Richard R, Benirschke K: Myocardial infarction in the perinatal period. J Pediatr 1959;55:706-712.
- 3.-Rowe R, Hoffman T: Transient myocardial ischemia of the newborn infant: A form of severe cardiorespiratory distress in full term infants. J Pediatr 1972;81:243-250.
- 4.-Bucciarelli R, Nelson R, Egan I, Eitzman D, Gessner I: Transient tricuspid insufficiency of the newborn: A form of myocardial dysfunction in stressed newborn. Pediatrics 1977;59:330-337.
- 5.-Rowe R, Izukwua T, Mulholland H, Bloom K, Cook D, Swyer D: Nonstructural heart disease in the newborn. Arch Dis Child 1978;53:726-730.
- 6.-Setzser E, Hermosilla R, Tonkin I, Jhon E, Sansa M, Cassidi G: Papillary muscle necrosis in neonatal autopsy population: Incidence and associated clinical manifestation. J Pediatr 1980;96:289-293.
- 7.-Jennins R, Gannote Ch, Reimerk K: Ischemic tissue injury. Am J Pathol 1975;81:179-198.
- 8.-Donnelly W, Bucciarelli R, Nelson R: Ischemic papillary muscle necrosis in expressed newborn infants. J Pediatr 1980;96:295-300.
- 9.-Cabal L, Devaskar U, Siassi B, Hodgman J, Emmanoulides G: Cardiogenic shock associated with perinatal asphyxia in preterm infants. J Pediatr 1980;96:705-710.
- 10.-Less M: Perinatal asphyxia and the myocardium: J Pediatr 1980;96:675-678.

- 11.-Rudolph A: Developmental consideration in neonatal failure. Hosp Prac. 1985;1:53-70.
- 12.-Burnard E, James L: Failure of the heart after undue asphyxia - at birth. Pediatrics 1961;27:545-565.
- 13.-Nelson R, Bucciarelli R, Eitzman D, Egan E, Gessner T: Serum - creatine-phosphoquinase MB fraction in newborn with transien - tricuspid insufficiency. N Engl J Med 1978;298:146-149.
- 14.-Rudolph N, Gross R: Creatine-phosphoquinase activity in serum of the newborn infants as an indicator of fetal trauma during birth Pediatrics 1966;38:1039-1046.
- 15.-Pitt B, Strauss W: Myocardial imaging in the no invasive evaluation of patients with suspected ischemic heart disease. Am J Car<sup>u</sup>diol 1976;37:797-806.
- 16.-Gersony W, Morishina H, Daniel S, Kohls S, Cohen H, Brown W: Hae<sup>u</sup>modynamic effects of intrauterine hipoxia: An experimental model in newborns lambs. J Pediatr 1976;89:631-635.
- 17.-Desa J: Myocardial changes in immature infants requiring prolonged ventilation. Arch Dis Child 1977;52:138-147.
- 18.-Rowe R, Freedom R, Mehrizi A, Bloom K: The neonate with congenital heart disease. Saunders Sec Ed. 1981:404-409.
- 19.-Geggel R, Reid L: Bases estructurales de la hipertensión pulmo--nar persistente del neonato. Clin Perinat 1984;3:545-567.
- 20.-Walsh S: Evolution of the electrocardiogram of the healthy pre-mature infants during the first year of life. Acta Pediatr Scand Suppl 1963;145:1-15.
- 21.-Lang H, Wurzburg U: Creatine Kinase, an enzyme of many forms. Clin Chem 1982;28:1432-1447.

- 22.- Lang H: Creatine Kinase isoenzymes, Pathophysiology and clinical application. 1981 Ed Springer, Berlog-Heidelberg
- 23.- Véliz R, Olvera C, Ortiz U. Temas selectos de Terapia Intensiva Pediátrica 1985 Mendez Oteo. México.