

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

73

CLÍNICA LONDRES
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

" DETERMINACIÓN DE ENZIMAS CARDIACAS
PARA DETECCIÓN DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA TRANSITORIA
EN EL RECIÉN NACIDO CON ASFIXIA NEONATAL "

TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA
EN PEDIATRÍA MÉDICA

[Handwritten signature]

PRESENTA :

DRA GABRIELA GONZÁLEZ PÉREZ.

ASESORES :

DRA LUISA BEIRANA PALENCIA.
... DR. VICTOR HUGO OLMEDO CANCHOLA.

MÉXICO D.F.

MAYO DEL 2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**CLINICA LONDRES
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**DETERMINACIÓN DE ENZIMAS CARDIACAS PARA
DETECCIÓN DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA TRANSITORIA
EN EL RECIÉN NACIDO CON ASFIXIA NEONATAL**

**DR. EUGENIO FLAMAND
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA, INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO
CLÍNICA LONDRES**

**DR. VÍCTOR HUGO OLMEDO CANCHOLA
JEFE DE ENSEÑANZA
CLÍNICA LONDRES**

**DR. ALEJANDRO ECHEAGARAY DEL VILLAR
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, PEDIATRÍA**

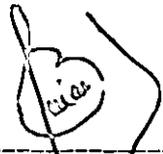
**DRA. ROCIO CRUZ FLORIANO
JEFE DE DIVISIÓN PEDIATRÍA
CLÍNICA LONDRES**

**ASESORES DE TESIS:
DRA. LUISA BEIRANA PALENCIA
DR. VÍCTOR HUGO OLMEDO CANCHOLA**

DRA. GABRIELA GONZÁLEZ PÉREZ



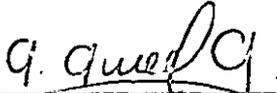
DR. VÍCTOR HUGO OLMEDO CANCHOLA
JEFE DE ENSEÑANZA
CLÍNICA LONDRES
Y ASESOR DE TESIS



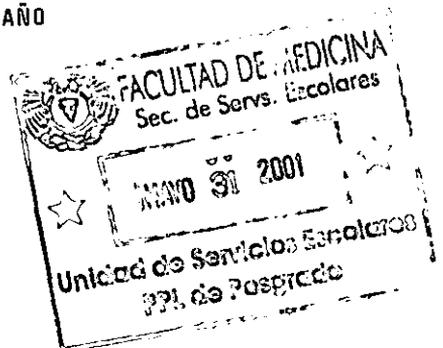
DRA. LUISA BEIRANA PALENCIA
CARDÍOLOGO-PEDIATRA CLÍNICA LONDRES
Y ASESORA DE TESIS



DRA. ROCÍO CRUZ FLORIANO
JEFE DE DIVISIÓN PEDIATRÍA
CLÍNICA LONDRES
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. GABRIELA GONZÁLEZ PÉREZ
RESIDENTE DE TERCER AÑO
PEDIATRÍA MÉDICA



DEDICATORIA :

A TODAS AQUELLAS
PERSONAS QUE ME
BRINDARON SU APOYO;
SUS CONOCIMIENTOS Y
ENTUSIASMO EN LA
ELABORACIÓN DE ÉSTE
TRABAJO.

AGRADECIMIENTO

- DRA. LUISA BEIRANA PALENCIA.
- DR. VICTOR HUGO OLMEDO CANCHOLA.

Sin su invaluable ayuda no habría sido posible realizar éste trabajo.

- DRA ROCIO CRUZ FLORIANO.

Por su preocupación en la formación de médicos con excelencia académica.

- DR. ALEJANDRO ECHEAGARAY DEL VILLAR.

Por abrirme las puertas del Hospital de Pediatría - Hospital General de México.

- DR. JORGE BERNARDO RONZÓN FERNÁNDEZ.
- QFB ANTONIETA LÓPEZ.

Por su confianza y apoyo en el procesamiento de pruebas de laboratorio en Laboratorios Biomédicos. Clínica Londres.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.

JUSTIFICACIÓN.

OBJETIVO.

HIPÓTESIS.

MATERIAL Y MÉTODOS.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

RESULTADOS.

DISCUSIÓN.

CONCLUSIÓN.

BIBLIOGRAFÍA.

DETERMINACIÓN DE ENZIMAS CARDIACAS PARA DETECCIÓN DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA TRANSITORIA EN RECIÉN NACIDOS CON ASFIXIA NEONATAL

ANTECEDENTES

La isquemia miocárdica transitoria del neonato se define como: alteración de la función cardíaca secundaria a un episodio de hipoxia o isquemia en un recién nacido que nace asfixiado. (1) Dentro de la morbilidad perinatal la asfixia ocupa uno de los primeros lugares. En el Departamento de Neonatología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", 20% de los ingresos anuales tiene algún grado de asfixia, de los cuales 44% presenta asfixia grave con manifestaciones de cardiopatía hipóxico-isquémica. A nivel nacional se informa una frecuencia de asfixia neonatal del 25%, de la cual 8% tiene asfixia grave, 10% moderada, y 7% leve. (2)

En el "Instituto Nacional de Perinatología" se encontró una frecuencia absoluta del 47% de muertes fetales por asfixia-anoxia antes del trabajo de parto y de 92% durante el trabajo de parto; por otro lado la asfixia grave al nacimiento ocupa el primer lugar como causa de muerte neonatal con una frecuencia relativa de 58.7% y el sexto lugar como causa de muerte neonatal con una frecuencia acumulada del 70.9%. (3)

La asfixia no representa una entidad patológica independiente sino es la expresión de un estado que precede a la muerte del feto y que depende de multitud de causas siendo la más importante el estado fetal preexistente, la intensidad y la duración del estrés, y la capacidad para reaccionar adecuadamente. El sufrimiento fetal agudo es considerado como la perturbación metabólica compleja debido a una disminución del intercambio feto-materno, de evolución relativamente rápida, que lleva a una alteración de la homeostasis fetal y puede provocar alteraciones tisulares irreparables o la muerte fetal. El sufrimiento fetal crónico se caracteriza por una disminución en el crecimiento del feto debido al aporte insuficiente en forma prolongada, de los materiales necesarios para su desarrollo, pudiendo tener éste estado una exacerbación o agudización durante el momento del parto.

La asfixia perinatal se relaciona con una situación fisiopatológica en que coinciden la hipoxia histica, hipoxemia e hipercapnia originando un estado de acidosis mixta. Se considera consecuencia de diversos tipos de alteraciones obstétricas, diferentes enfermedades del organismo materno, y del propio feto.

La frecuencia de operación cesárea por sufrimiento fetal se estima en un 2-7% en todos los nacimientos. Hueston, et al encontraron el diagnóstico de sufrimiento fetal en 15.6% de todas las cesáreas realizadas en los hospitales participantes en éste estudio. (27)

Al menos cinco principales mecanismos de asfixia han sido descritos en el humano durante el trabajo de parto, el nacimiento y el periodo postparto inmediato. Estos incluyen interrupción de la circulación umbilical, alteración del intercambio placentario (desprendimiento placentario, placenta previa, insuficiencia placentaria), perfusión materna inadecuada (hipotensión materna, hipertensión de cualquier etiología o contracciones uterinas anormales), oxigenación materna deficiente (enfermedad cardiopulmonar, anemia) e insuficiencia para llevar a cabo la aereación pulmonar y completar exitosamente la transición de la circulación cardiopulmonar fetal a neonatal. Existen otras condiciones que afectan al feto y al neonato al nacimiento que pueden incrementar el riesgo de asfixia, sin embargo su potencial contribución no es absoluta a largo plazo. (4)

Existen marcadores bioquímicos específicos para asfixia. Tales pruebas como la beta2 microglobulina es sensible pero no específica para daño tubular renal asociado con asfixia. Ésta, rara vez se determina en unidades de cuidado intensivo neonatal. La actividad de creatinofosquinasa (CPK) medida en vena umbilical o sérica se ha demostrado como indicador de asfixia neonatal; aunque no se ha implementado en la práctica clínica. Otros índices bioquímicos incluyen ácido láctico e hipoxantina; en sangre y líquido cefalorraquídeo se han

reportado concentraciones anormales de lactato y piruvato en asfíxia como consecuencia del paso del metabolismo aeróbico a la oxidación anaeróbica en respuesta a la hipoxia. El indicador bioquímico principal de asfíxia es una profunda acidemia (pH arterial < 7), la cual es metabólica o mixta. Estudios recientes sugieren un rango normal diferente; debido a que el feto está estresado periódicamente por interrupción del aporte sanguíneo placentario por las contracciones uterinas. Esto determina una disminución del pH durante el progreso del trabajo de parto. (4)

Vandenbussche, et al proponen una clasificación del pH de cordón umbilical en 3 categorías: normal (pH + 7.11), anormal (pH - 6.99) y borderline (7.00-7.11). Un pH anormal indica que el feto estuvo expuesto a descompensación bioquímica al nacimiento. (21)

Pomerance, et al concluyen en su estudio que la diferencia arteriovenosa de PCO₂ mayor DE 25 mmHg en niños con pH de arteria umbilical menor de 7.00 está asociada con incremento de la incidencia de convulsiones, encefalopatía hipóxico-isquémica y disfunción cardiopulmonar. (24)

El "Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia" (ACOG), y la "Academia Americana de Pediatría" (AAP), han definido criterios que deben estar presente para que ocurra asfíxia perinatal. (4,26):

- 1) Acidosis metabólica o mixta profunda (pH < 7) en una muestra de sangre arterial de cordón umbilical.
- 2) Persistencia de calificación de APGAR de 0-3 por más de 5 minutos.
- 3) Secuelas clínicas neurológicas en el periodo neonatal inmediato incluyendo convulsiones, hipotonía, o encefalopatía hipóxico-isquémica.
- 4) Evidencia de disfunción multiorgánica en el periodo inmediato neonatal:

- SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: Encefalopatía hipóxico-isquémica, edema cerebral, crisis convulsivas.
- PULMONARES: Hipertensión pulmonar, aspiración de meconio.
- RENAL: Oliguria, insuficiencia renal aguda.
- CARDIOVASCULAR: Insuficiencia tricuspídea, necrosis miocárdica, choque-hipotensión.
- METABÓLICAS: Acidosis metabólica, hipoglicemia, hipocalcemia, hiponatremia.
- GASTROINTESTINAL: Enterocolitis necrotizante, disfunción hepática.
- HEMATOLÓGICO: Trombocitopenia, coagulopatía intravascular diseminada.
- MUERTE.

Row, et al, menciona que se observa acidosis metabólica significativa con un déficit de base de arteria umbilical mayor de 12 mmol/L. Esto se observa al nacimiento en el 2% de todos los embarazos. La severidad de la acidosis metabólica puede ser evaluada por la presencia de encefalopatía hipóxico-isquémica y otras complicaciones sistémicas en el recién nacido. (30)

- 1) En 1967 Geoffrey Dawes, describió los cambios hemodinámicos, cardiorrespiratorios y gasométricos que ocurren durante el evento asfíctico llamándolos apnea primaria y secundaria, descritos en un mono rhesus, pero por su analogía se puede relacionar con el feto humano. Después de instalado el condicionador de asfíxia, se presenta la apnea primaria, comienza con esfuerzos respiratorios que aumentan en frecuencia y magnitud, acompañadas de esfuerzo muscular, la frecuencia cardíaca disminuye: antecedentes maternos y del producto, así como manifestaciones clínicas. (22)(23) Una sola medición no es suficiente para diagnosticar asfíxia neonatal, pero la combinación de hallazgos clínicos puede ser de utilidad en el diagnóstico. (22)
- 2) Química sanguínea: puede existir asociación con hipoglicemia, hipocalcemia.
- 3) Gases sanguíneos: Hipoxia y acidosis (PO₂ promedio de 24 y pH promedio de 7.20)(24).

TABLA 1 Valores normales de gasometría de cordón umbilical

	Sangre venosa	Sangre arterial
PH	7.35 ± 0.05	7.28 ± 0.05
Pco ₂	38 ± 5.6	49 ± 8.4
Po ₂	29 ± 5.9	18 ± 6.2
Exceso de base	-4 ± 2	-4 ± 2
HCO ₃	20 ± 2.1	22 ± 2.5

Yeaman et al (146 niños nacidos por parto vaginal).
Promedio de valores ± DS

- 4) Creatinofosfoquinasa: La CPK cumple funciones de aporte de energía rápida y efectiva durante procesos de función de tejidos vitales, está constituida por 3 fracciones, la fracción que corresponde al miocardio es la llamada CPK-MB, la fracción cerebral representada como CPK-BB y fracción muscular representada como CPK-MM. La elevación marcada de la actividad total de CPK séricos en recién nacidos indica un pobre pronóstico de sobrevivencia. (11).
- 5) Las determinaciones de CPK tomadas del cordón umbilical y de neonatos se encuentran niveles más elevados que en los

adultos: existe también diferencia entre los niños nacidos por cesárea y los obtenidos por vía vaginal. (23)(24). En los neonatos la actividad de CPK-MB se incrementa dramáticamente después del daño y cae a lo normal de 2 a 3 días. (14). Pruthak (15) demostró la relación entre las elevaciones de la CPK-MB y CPK-MM con cambios en el electrocardiograma y los hallazgos histológicos con resultados positivos. El incremento en la actividad de la CPK en el daño muscular miocárdico o cerebral son independientes de los niveles de la enzima en la madre.

La elevación marcada del nivel de actividad de CPK sérico de recién nacidos puede indicar mal pronóstico para la sobrevivencia.(12)

Los valores normales de CPK se consideran menores de 240 mg/Dl, CPK-MB 12U/L(1)

La CPK por inmunoinhibición tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 96% para detectar isquemia y/o necrosis miocárdica en adultos.(28)

- 6) Tala de tórax: Para observar cardiomegalia así como para descartar otras alteraciones pulmonares o cardiacas, en base al índice cardiotorácico (mayor de 0.6) :(13)
- 7) Electrocardiograma: Cambios típicos de lesión subendocárdica mostrando las siguientes alteraciones.- Alargamiento atrial derecho, hipertrofia ventricular derecha, onda Q anormal de 4 mm, depresión del segmento ST, inversión de la onda T en el precordio izquierdo. Permite estadificar el grado de miocardiopatía hipóxica de acuerdo a la clasificación del cuadro II.(16)
El electrocardiograma como índice de isquemia miocárdica se refieren con una especificidad del 100% y una sensibilidad del 73%.(15)
- 8) Ecocardiografía: Permite informar acerca de las alteraciones regionales de la contractilidad miocárdica provocadas por la isquemia, lo que se afecta secundariamente la reducción del flujo sanguíneo regional. Los cambios en el ecocardiograma son:
- Función ventricular pobre.
 - Fracciones de eyección.
 - Prolapso de la valvular.
 - Tiempo anormal de preeyección-eyeccción.
- 9) El gasto cardíaco se reduce en estos pacientes siendo de gran utilidad el ecocardiograma Doppler para evaluarlo, así como para evaluar el volumen circulante.
- 10) Centellografía miocárdica con Talo 201; confirma la presencia de isquemia en los casos de disfunción miocárdica transitoria. (28)(29)
La reducción en la captación de Talo no es vista en pacientes con insuficiencia cardíaca, miocarditis por cardiopatía congénita, ni en sujetos normales. Las condiciones que acentúan la reducción de la captación son la hipoxia y la acidosis. La centellografía miocárdica informa sobre el estado de perfusión tisular y la viabilidad regional del tejido miocárdico. Es indispensable obtener imágenes en cuando menos tres proyecciones con el fin de incrementar su detección.(28).
- 11) Cateterismo: indica la contractilidad regional del miocardio, portando datos para localización y extensión de alteraciones, y sobre la ausencia o existencia de reflujo mitral y tricuspídeo, así como dilatación del atrium y de las venas hepáticas.

El tratamiento de la disfunción miocárdica severa consiste en la corrección de la hipoglicemia, la acidosis metabólica, soporte ventilatorio, restricción de líquidos, digital, diuréticos, y un soporte inotrópico con catecolaminas como son: isoproterenol, dobutamina y dopamina. La dopamina a dosis baja

(2.5mcg/Kg/min) incrementa el funcionamiento cardíaco y eleva la presión sistólica en el neonato con asfixia severa.(19)

El desarrollo de isquemia miocárdica es común en recién nacidos durante los primeros días de vida, asociados con asfixia al nacimiento. La correlación entre el tiempo de vida, el sitio y el carácter histológico del daño, produce 3 grupos diferentes (31):

- 1) Quienes mueren dentro de las primeras 24 hrs. de vida, tienen necrosis bilateral del músculo papilar y sitios múltiples de necrosis isquémica miocárdica, teniendo todos antecedentes de asfixia severa.
- 2) Los niños que mueren en el segundo día de vida, con antecedente de asfixia severa, tienen solo necrosis del músculo papilar sin infiltrados polimorfonucleares.
- 3) Quienes mueren en los días siguientes, generalmente no tienen asfixia al nacimiento, sino que la desarrollan durante su estancia hospitalaria.

De acuerdo con lo anterior se establece la importancia de detectar datos de sufrimiento fetal desde su inicio, estableciendo un diagnóstico y manejo oportuno para evitar secuelas de importancia en el recién nacido que ha estado sometido a asfixia neonatal.

Uno de los estudios que deben realizarse en forma rutinaria en recién nacidos con antecedentes perinatales de importancia para asfixia neonatal son: determinación gasométrica y de enzimas cardíacas en cordón umbilical, lo cual proporciona utilidad en el estudio posterior del paciente.

JUSTIFICACIÓN

Se encuentra isquemia miocárdica en el 12 % de todos los recién nacidos vivos; lo cual tiene repercusión de importancia en los pacientes con asfixia perinatal, ya que compromete el estado hemodinámico del recién nacido con consecuencias a nivel multisistémico, siendo una de las principales causas de ingreso a Unidades de Terapia Intensiva Neonatal.

OBJETIVO

Determinar la incidencia de asfixia neonatal en el Hospital General de México – Unidad de Gineco-Obstetricia; asociada con elevación de enzimas cardíacas al nacimiento.

HIPÓTESIS

Los cambios bioquímicos determinados por asfixia neonatal producen alteraciones cardiovasculares expresados como lesión miocárdica demostrables por elevación de CPK, y fracción MB los cuáles pueden ser detectados en los primeros minutos de vida.

MATERIAL Y METODOS.**DISEÑO DEL ESTUDIO**

Transversal. Lápso de periodo de 1-09-2000 al 1-10-2000.

DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETIVO.

UNIDAD DE GINECO-OBSTETRICIA, HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN .

Todos los Recién nacidos en Unidad de Gineco-Obstetricia , que cuenten con historia clínica y antecedentes perinatales captados en hojas determinadas para éste fin.

Todos los recién nacidos que completen en forma satisfactoria la hoja de consentimiento informado firmada por los padres y ginecólogo de la madre.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.

Recién nacidos que no completen su estudio en forma satisfactoria ya sea por falta de datos en hoja de captación de información o fallas técnicas en la toma de estudios específicos.

Recién nacidos que no cuenten con carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Recién nacidos con cardiopatías congénitas detectadas al realizar la valoración cardiovascular de la población de estudio. Se considera el conducto arterioso como una condición fisiológica en recién nacidos de término y pretérmino, por lo que no se excluyen los pacientes con ésta alteración.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Los que habiendo sido incluidos no tengan datos completos para su estudio.

DISEÑO ESTADÍSTICO.

Se realizará mediante tablas de frecuencias y medidas de Asociación.
Estudio Transversal.

CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se calculó el tamaño de la muestra mediante la fórmula :

$$n = \frac{[Z^2 \cdot P(1-P)]}{d^2} \cdot 31$$

$$(3.816 - 0.025) \cdot .12(1-.12) / 0.0025$$

TAMAÑO DE MUESTRA : 149 Recién nacidos.

SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA : 95%

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.

VARIABLES INDEPENDIENTES :

PH arterial de cordón umbilical .	7.25- 7.35
Creatinofosfoquinasa	240 UI/L
Fracción MB	60UI/L

VARIABLE DEPENDIENTE : Isquemia Miocárdica : Variable nominal dicotómica.

RECURSOS MATERIALES.

Hojas de captación de información.
 Hojas de consentimiento informado.
 Computadora COMPAQ Presario para captura y procesar información.
 Gasómetro. (Equipo Stat Profile pHx)
 Equipo Vitros 950 de Johnsons & Johnsons Co.
 Reactivos para determinación de CPK y fracción MB de Johnsons & Johnsons Co.
 Jeringas de insulina con 0.1 cc de heparina.
 Tubos de recolección de muestra pediátricos (MICROTAINER)
 Equipo para centrifugar muestras.

RECURSOS HUMANOS.

Médico Residente de Pediatría de guardia en Unidad Tocoquirúrgica.
 Médicos adscritos al Servicio de Pediatría. (TURNO MATUTINO, VESPERTINO Y NOCTURNO)
 Personal técnico de laboratorio.(1)

Se tomarán muestras de 149 recién nacidos vivos en Unidad de Gineco-Obstetricia del Hospital General de México, los cuáles serán seleccionados mediante un muestreo aleatorio simple.

Al nacimiento se administraran al recién nacido mamobras habituales de reanimación neonatal y de acuerdo a sus condiciones clínicas. Se obtendrán muestras de 2cc de sangre de arteria de cordón umbilical en jeringa de insulina de 1 cc con 0.1 cc de heparina; la cual será mantenida en refrigeración hasta su procesamiento. Se obtendrá 1 cc de sangre de cordón umbilical en tubos secos pediátricos por punción directa en arteria umbilical; las muestras serán centrifugadas a 3,000 rpm por 7 minutos y mantenidas en refrigeración hasta su procesamiento (hasta 5 días según el manual para procesamiento de CPK y fracción MB para equipos VITROS 950 de Johnsons & Johnsons).

Se utilizará el sistema multipunto utilizando un analizador Vitros 950 de Ortodiagnóstico así como laminillas reactivas para éste fin de Johnsons & Johnsons Co.

Se requieren 0.11 microlitros de muestra centrifugada la cual se deposita en una laminilla que contiene N- acetilcisteina para activar CPK. Cuando la muestra es deposita en la laminilla, la creatinincinasa cataliza la conversión de fosfato de creatina y ADP a creatina y ATP. En presencia de glicerol cinasa; el glicerol es fosforilado a L- alfa glicerofosfato por ATP. La oxidación del L- alfa-glicerofosfato a fosfato de dehidroacetona y peróxido de hidrógeno ocurre en presencia de L- Alfa- glicerofosfato oxidasa. La densidad de reflexión es monitorizada; los cambios en ésta corresponden a la actividad enzimática. La prueba se realiza a una longitud de onda de 670 nm aproximadamente en un tiempo de 5 minutos a temperatura de 37 °C.

La determinación de CPK-MB se realiza con una laminilla CKMB Vitros, la cuál posee multicapas con un soporte de poliéster. Se deposita una gota de 11 microlitros en la laminilla, la cuál se distribuye uniformemente en el sistema. La N-acetilcisteina activa de CK , los anticuerpos CK-MB inhiben CK-MM (músculo) y 50% de la actividad de CK-MB. La actividad CK restante representa el 50% del total de CK-MB y alguna concentración de CK-BB (relativamente rara).

La creatin cinasa en la muestra cataliza la conversión de creatin fosfato y adenosina difosfato a creatina y adenosintrifosfato. En presencia de glicerol cinasa; el glicerol es fosforado a L- alfa glicerofosfato oxidasa.

El rango de cambio en la densidad de reflexión es convertido a la actividad enzimática.

DEFINICIONES OPERATIVAS.

ASFIXIA PERINATAL: Acidosis metabólica o mixta profunda (Ph-7) en una muestra de sangre arterial de cordón umbilical. Persistencia de calificación de Apgar 0-3 por más de 5 minutos.

ELEVACIÓN DE ENZIMAS CARDIACAS.

Se considera elevación de CPK valores reportados por arriba de 240U/L y elevación de la fracción MB mayores de 60 U/L

ETICA.

Se solicitará autorización de responsables del paciente y médico tratante de la madre para realizar el estudio en los recién nacidos mediante carta de consentimiento informado.

En cuanto se detecten elevaciones enzimáticas importantes se avisará a médicos responsables de la Unidad para continuar vigilancia y manejo del paciente.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO -CLINICA LONDRES.
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.
UNIDAD DE NEONATOLOGÍA.

TÍTULO : DETERMINACIÓN DE ENZIMAS CARDIACAS AL NACIMIENTO PARA DETECCIÓN DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA TRANSITORIA EN RECIÉN NACIDOS CON ASFIXIA NEONATAL.

A QUIEN CORRESPONDA :

Yo _____ declaro libre y voluntariamente que acepto que mi hijo participe en el estudio " Determinación de enzimas cardíacas al nacimiento" que se realizará en la Institución HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. PEDIATRÍA cuyos objetivos consisten en determinar elevación de enzimas cardíacas en relación a acidosis al nacimiento l y que los riesgos del estudio serán : NINGUNO.

Los procedimientos y pruebas para lograr los objetivos del estudio consistirán en : toma de muestras de arteria de cordón umbilical para gasometría arterial al nacimiento y determinación de CPK y fracción MB de sangre de cordón umbilical. LOS CUÁLES NO REPRESENTAN NINGÚN RIESGO PARA EL PACIENTE.

De presente estudio se derivan los siguientes beneficios : DETERMINACIÓN TEMPRANA DE ACIDOSIS SEVERA Y ELEVACIÓN ENZIMÁTICA EN RECIÉN NACIDOS COMO INDICADORES DE ALTERACIONES MIOCÁRDICAS, así como inicio de manejo y tratamiento temprano de pacientes con reportes alterados.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en el estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en ésta Institución no se verá afectada.

NOMBRE _____ FIRMA _____
DIRECCIÓN _____

FECHA _____
TESTIGO _____
DIRECCIÓN _____
TESTIGO _____

CLINICA LONDRES. HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.
UNIDAD DE NEONATOLOGÍA.

FECHA: _____ HISTORIA CLÍNICA: _____
 Nombre de la madre: _____ Edad: _____
 Nombre del padre: _____ Edad: _____
 Dirección: _____
 Teléfono: _____ Compañía: _____ Médico Tratante: _____

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS MATERNOS.

Diabetes Mellitus	si	No	Hipertensión arterial sistémica	si	no
Oncológicos	si	No	Quirúrgicos	si	no
Cardiológico	si	No	Neumopatías	si	no
Infecciosos	si	No	Tabaquismo	si	no
Ginecológicos			Traumáticos	si	no
			Hematológicos	si	no
			Alcoholismo	si	no

ANTECEDENTES PRENATALES.

Grupo y Rh : materno _____ paterno: _____ FUM : _____ Confiable: si no
 Control prenatal Si No Número de consultas _____ Estudios de laboratorio si no
 Cuáles : _____ Resultados : _____
 Ingesta de polivitámicos : _____ Otros medicamentos : _____
 Ultrasonido Obstétrico : Si no Cuántos : _____ Mes : _____
 Gesta Para _____ Cesáreas _____ Abortos _____ Obstos _____ Fecha de última Gesta : _____
 Resolución _____ Amenaza de aborto : si no Edad gestacional _____
 Tratamiento _____
 Amenaza de parto pretérmino : si no Edad gestacional : _____
 Tratamiento _____
 Infecciones Si No Cuáles _____ Tratamiento recibido : _____
 Remisión : Si No _____
 Diabetes Gestacional : si no
 Enfermedad hipertensiva del embarazo : si no
 Otros : _____

ANTECEDENTES PERINATALES.

Trabajo de parto: si no Hora de inicio _____ Ruptura de membranas si no
 Tiempo de evolución _____ Líquido amniótico _____ Motilidad fetal _____
 Aumentada Disminuida Normal Frecuencia cardiaca fetal TA materna _____
 Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera : si no
 Placenta previa : si No Prolapso de cordón umbilical : si no
 Oligohidramnios Polihidramnios Empleo de oxitocina : si no
 Tipo de anestesia : _____ Vía de nacimiento : _____
 Si no Nudos : si no Meconio : si no

Cordón umbilical : Circular :

Presentación : _____

RECIEN NACIDO :

Sexo : F M Apgar : _____ Silverman : _____ Peso: _____ Talla: _____
 PC: _____ PT: _____ SI: _____ Pie: _____
 Edad gestacional por Capurro: _____ Condiciones del RN: _____
 Destino Hospitalario : cunero fisiológico UTIN _____ Terapia Intermedia: _____

Gasometría de arteria de cordón umbilical :

PH	PO2	PCO2	HC03
EB	CO2T	Sat.	
CPK de cordón umbilical :		CPK-MB	
OBSERVACIONES			

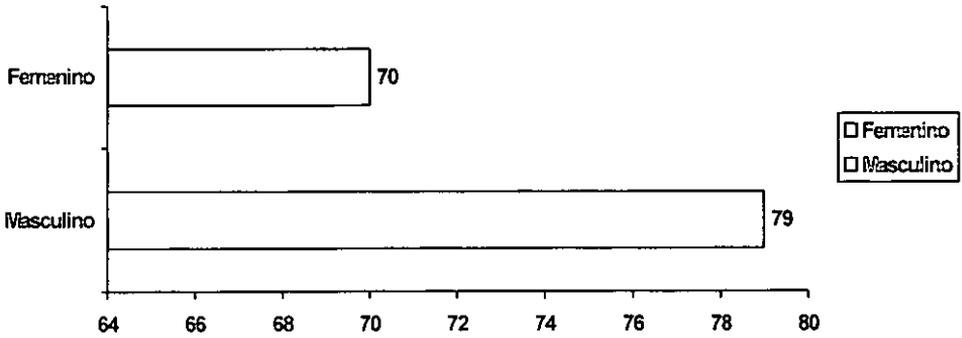
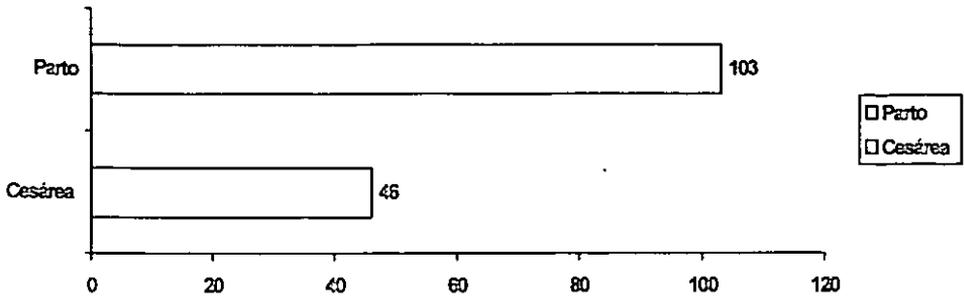
RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 149 muestras de sangre de arteria de cordón umbilical, en la que se determinó por separado gasometría y CPK con fracción MB en los primeros 5 minutos de vida de recién nacidos en el Hospital General de México en Unidad Tocoquirúrgica del Departamento de Gineco-Obstetricia.

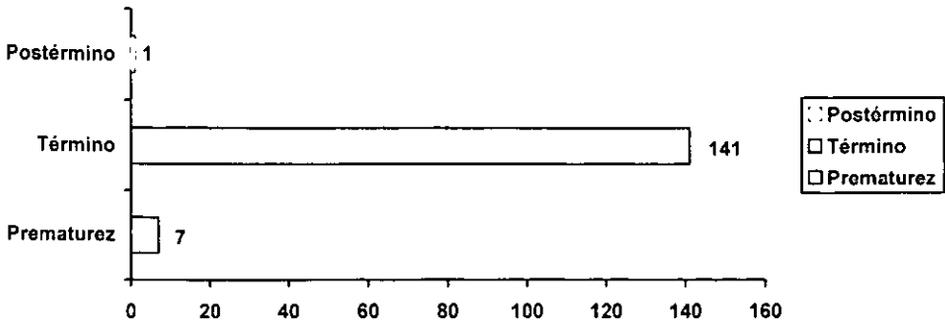
Del total de muestras obtenidas 79 (53.02%) fueron del sexo masculino y 70(46.97%) del sexo femenino. El 69.12% fueron obtenidos por parto vaginal (69.12%), y 46 (30.87%) por operación cesárea. Encontramos presentación pélvica en el 2.68% (4), cefálica en el 97.31%(144),y transversa en el 0.67%(1).

Estadísticos Descriptivos

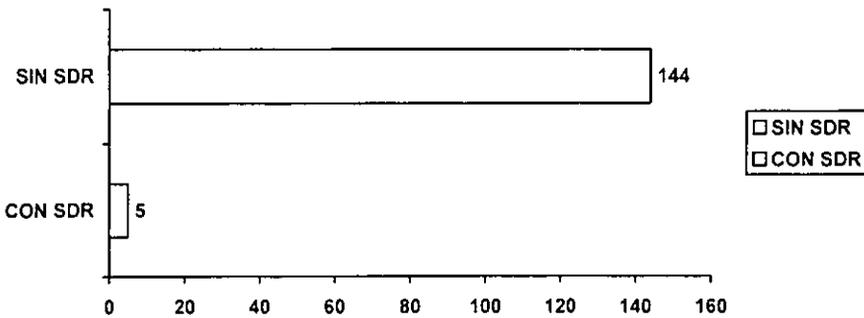
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desp. Típica
A	149	.00	2.00	0.1409	0.4030
Apgar al minuto	149	.00	9.00	7.6779	1.4717
Apgar a los 5 minutos	149	.00	9.00	8.7584	0.9128
Capurro	149	26.00	42.40	39.1362	2.4232
CO ₂ T	149	9.90	28.60	20.8188	3.6064
CPK	149	38.00	1456.00	286.8859	169.5701
EB	149	-24.70	-0.40	-7.4537	3.8186
Edad materna	149	14.00	44.00	24.3423	6.3051
Gesta	149	1.00	6.00	2.1611	1.1972
HCO ₂	149	8.60	26.60	19.5362	3.3709
ID	149	1.00	149.00	75.0000	43.1567
MB	148	6.00	962.00	98.4730	159.7154
PCO ₂	149	20.60	82.10	42.2060	11.0912
PESO	149	0.80	4300.00	3019.5221	597.5271
Ph	149	6.88	7.53	7.2708	8.844 E-02
PO ₂	149	10.00	113.30	25.5919	14.4505
Saturación	149	6.60	99.00	35.7141	18.9604
Talla	149	33.00	56.00	49.4698	3.1996
N válido	148				



Se reportó presencia de líquido amniótico meconial en el 7.3%, circular de cordón en el 5.36%, variaciones en la frecuencia cardíaca fetal en el 6.04%, prematuridad (edad gestacional menor de 37 semanas) en el 4.69% y utilización de fórceps en el 4.69%.



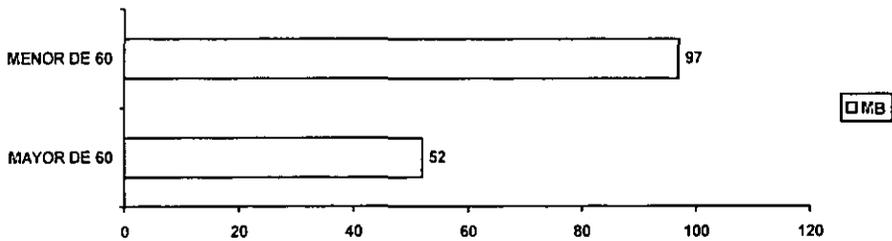
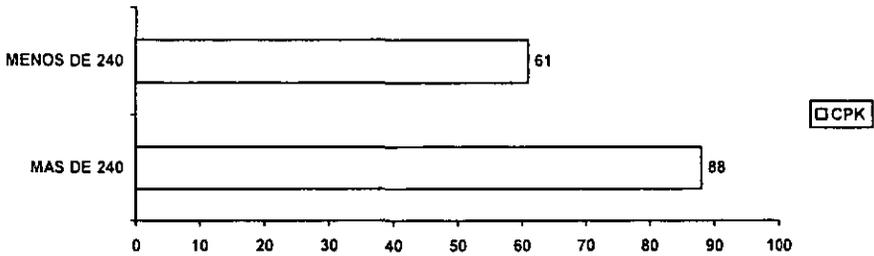
Evolucionaron con Síndrome de dificultad respiratoria, requiriendo manejo por Neonatología el 3.35%. Cabe señalar que se encontraron otro tipo de complicaciones en menor porcentaje como enfermedad hipertensiva asociada al embarazo en un 2.01%, preeclampsia severa en el 0.67%, eclampsia en el 0.67%, oligohidramnios severo en 1.34%, ruptura prematura de membranas en el 2.11%, desprendimiento de placenta normoinserta en el 0.67% y diabetes gestacional en el 0.67%.



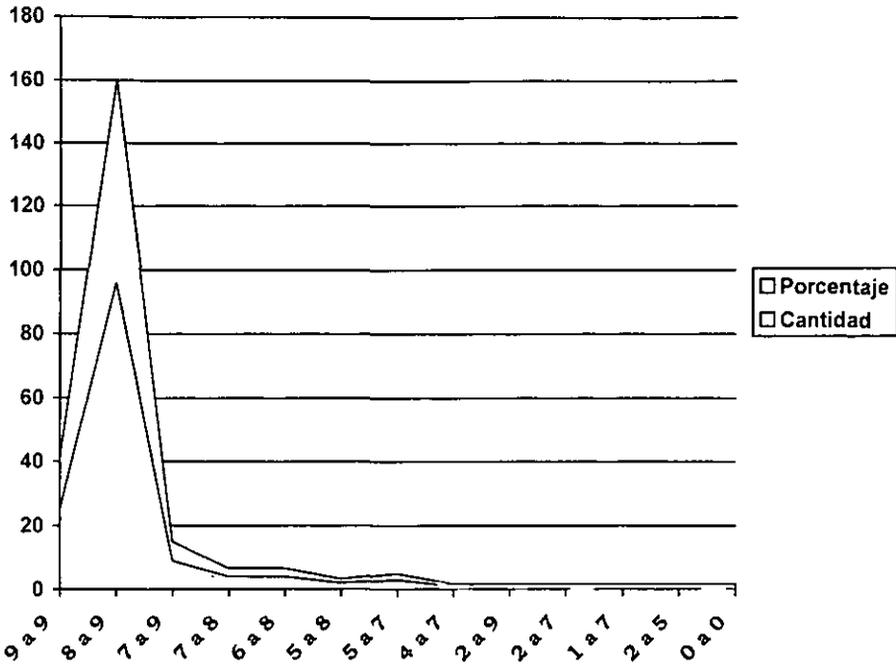
Se realizó descripción de cada variable buscando asociaciones entre fracción MB y Ph, HCO₃ y exceso de base así como calificación de Apgar al minuto en relación con valores de fracción MB. Se analizó la edad materna, observándose que las edades extremas no muestran diferencias significativas en la presencia o ausencia de asfixia.

No se encontró relación en cuanto al sexo del producto y edad gestacional.

La calificación de Apgar no mostró significancia estadística para la elevación de CPK y su fracción MB determinada al nacimiento de arteria de cordón umbilical.



CALIFICACIÓN DE APGAR AL MINUTO Y CINCO MINUTOS



Al analizar con pruebas de chi-cuadrado la relación de fracción MB y calificación de Apgar al minuto de vida se encuentra una $p < 0.05$ (.002); sin embargo, al analizar el valor de Ph y el porcentaje de actividad de la fracción MB con respecto a la CPK total se encontró una r de Pearson = 0.088, con significancia de 2 colas de $p = 0.46$ lo cual no es estadísticamente significativo. Se observa incremento de la fracción MB de la CPK cuando baja el valor de HCO_3 . (GRAFICA 1) A mayor acidosis metabólica se incrementan los valores de fracción MB.

La calificación de Apgar no es estadísticamente significativa, en relación con cambios en los valores de CPK y la fracción MB.

CORRELACIONES

	pH		Estadístico	Error típico
MB	7.08	Media	57.0000	43.0000
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior -489.3668	
			Límite superior 603.3668	
		Mediana	57.0000	
			Mínimo 14.0000	
			Máximo 100.0000	
			Rango 86.0000	
MB	7.11	Media	27.5000	0.5000
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior 21.1469	
			Límite superior 33.8531	
		Mediana	27.5000	
			Mínimo 27.0000	
			Máximo 28.0000	
			Rango 1.0000	
MB	7.12	Media	32.0000	5.0000
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior -31.5310	
			Límite superior 95.5310	
		Mediana	32.0000	
			Mínimo 27.0000	
			Máximo 37.0000	
			Rango 10.0000	
MB	7.16	Media	40.5000	18.5000
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior -194.5648	
			Límite superior 275.5648	
		Mediana	40.5000	
			Mínimo 22.0000	
			Máximo 59.0000	
			Rango 37.0000	

ISQUEMIA MIOCÁRDICA TRANSITORIA

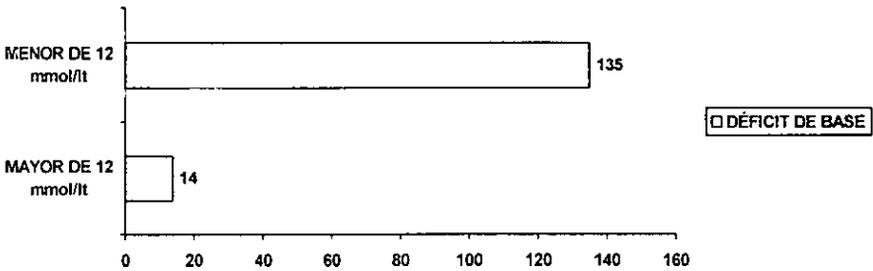
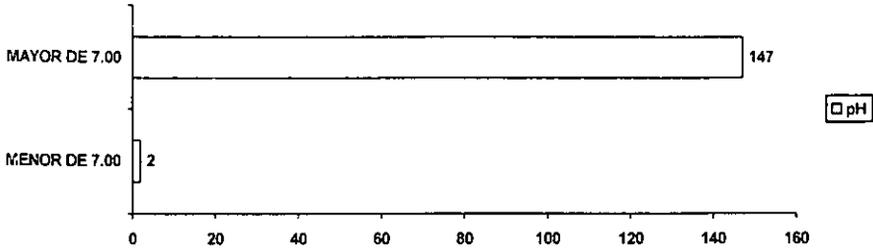
HCO ₂			Estadístico	Error típico
MB	11.20	Media	276.5000	198.5000
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-2245.6816
			Límite superior	2798.6816
		Mediana	276.5000	
			Mínimo	78.0000
			Máximo	475.0000
			Rango	397.0000
MB	13.00	Media	537.5000	424.5000
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-4856.2839
			Límite superior	5931.2839
		Mediana	537.5000	
			Mínimo	113.0000
			Máximo	962.0000
			Rango	849.0000
MB	15.30	Media	29.5000	3.5000
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-14.9717
			Límite superior	73.9717
		Mediana	29.5000	
			Mínimo	26.0000
			Máximo	33.0000
			Rango	7.0000
MB	15.70	Media	137.0000	99.0000
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-1120.9143
			Límite superior	1394.9143
		Mediana	137.0000	
			Mínimo	38.0000
			Máximo	236.0000
			Rango	198.0000
MB	15.90	Media	149.5000	56.5000
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-568.4006
			Límite superior	867.4006
		Mediana	149.5000	
			Mínimo	93.0000
			Máximo	206.0000
			Rango	113.0000
MB	16.20	Media	30.0000	8.0000
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-71.6496
			Límite superior	131.6496
		Mediana	30.0000	
			Mínimo	22.0000
			Máximo	38.0000
			Rango	16.0000

ISQUEMIA MIOCARDICA TRANSITORIA

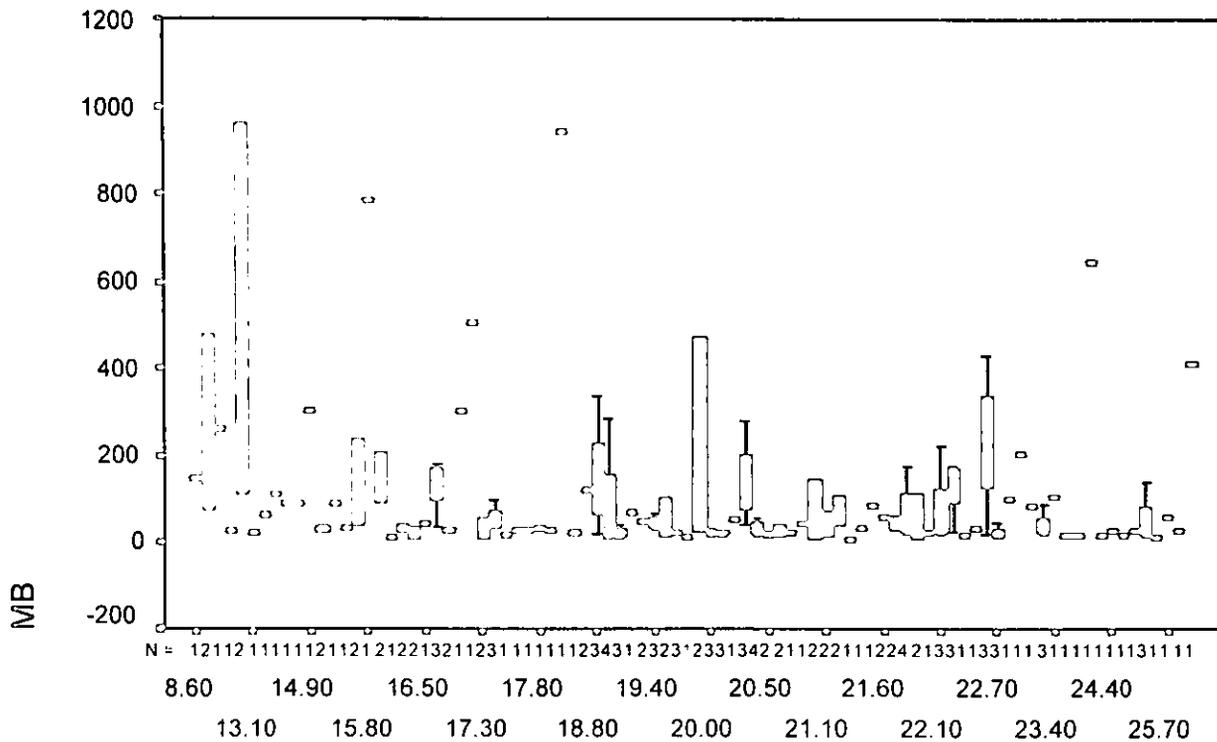
EB			Estadístico	Error típico
MB	-12.60	Media	16.0000	6.0000
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-60.2372
			Límite superior	92.2372
		Mediana	16.0000	
			Mínimo	10.0000
			Máximo	22.0000
			Rango	12.0000
MB	-11.70	Media	240.0000	60.0000
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-522.3723
			Límite superior	1002.3723
		Mediana	240.0000	
			Mínimo	180.0000
			Máximo	300.0000
			Rango	120.0000
MB	-11.10	Media	123.0000	37.0000
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-321.7172
			Límite superior	567.7172
		Mediana	123.0000	
			Mínimo	88.0000
			Máximo	158.0000
			Rango	70.0000
MB	-10.90	Media	91.2500	40.8317
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-38.6947
			Límite superior	221.1947
		Mediana	65.5000	
			Mínimo	28.0000
			Máximo	206.0000
			Rango	178.0000
MB	-9.90	Media	35.5000	3.5000
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-8.9717
			Límite superior	79.9717
		Mediana	35.5000	
			Mínimo	32.0000
			Máximo	39.0000
			Rango	7.0000
MB	-9.60	Media	530.5000	411.5000
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-4698.1033
			Límite superior	5759.1033

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

De acuerdo con la definición de asfixia propuesta por el Colegio Americano de ginecología y Obstetricia, y la Academia Americana de Pediatría; no se encontraron pacientes con Apgar menor de 3 a los 5 minutos de vida y Ph menor de 7.00.

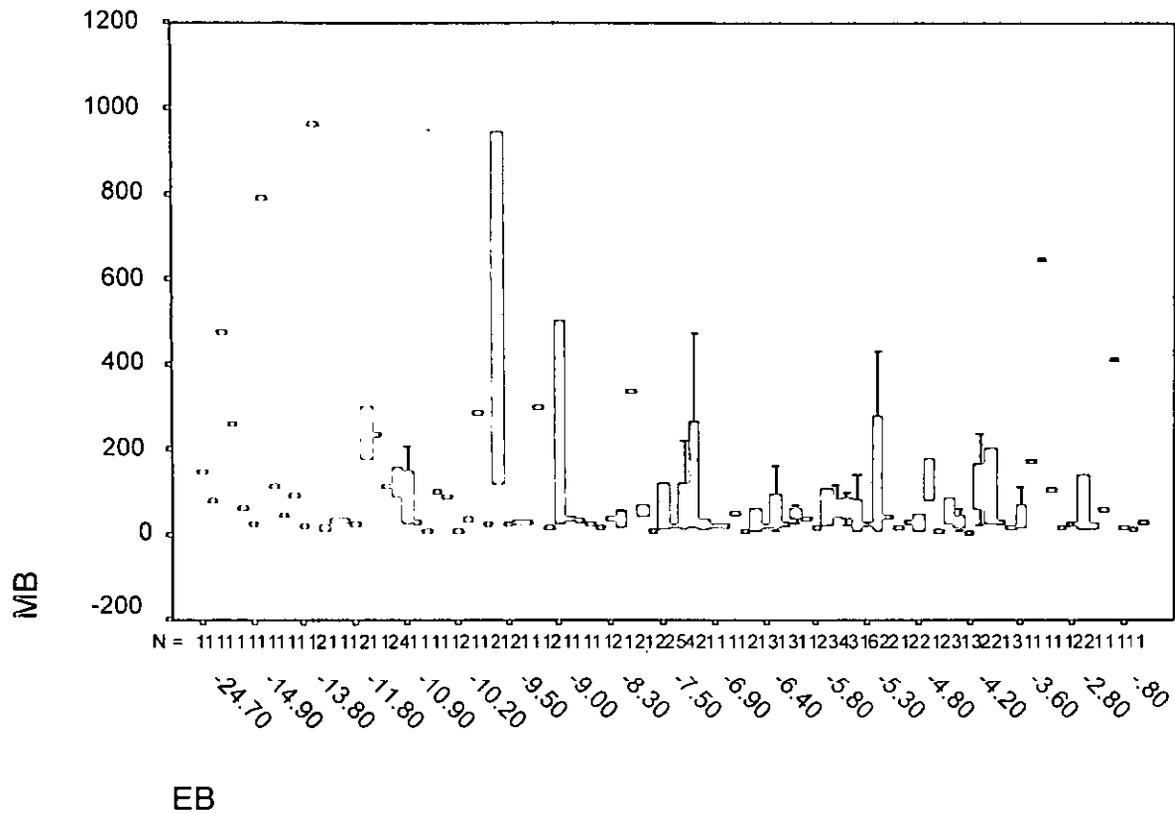


GRÁFICA 1

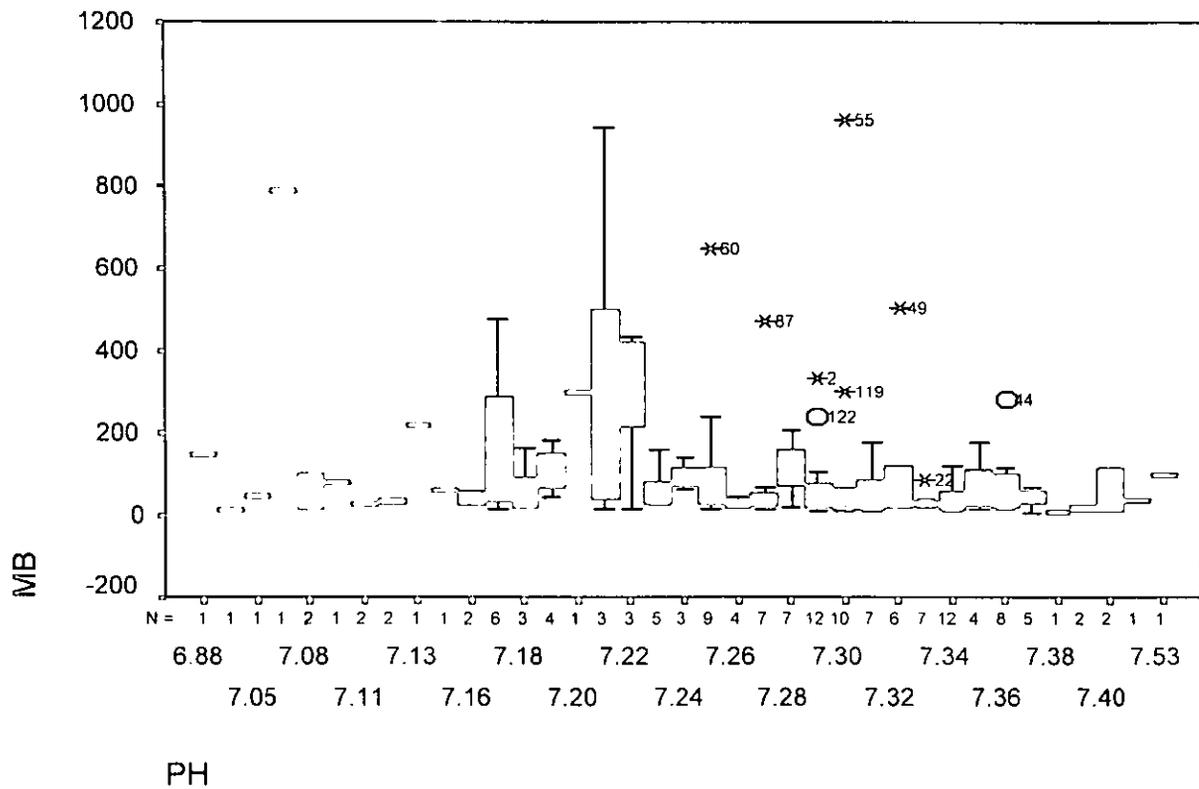


HCO3

GRÁFICA 2



GRÁFICA 3



DISCUSIÓN

Hasta el momento no están claros los parámetros fisiológicos por los cuales es posible la identificación temprana de recién nacidos de alto riesgo para desarrollo de daño cerebral o insuficiencia cardíaca post-hipoxia, en el estudio realizado por Niklinski, et al (32) se comprara la relación del estado ácido base en relación con la determinación de CPK de cordón umbilical de CPK y sus fracciones. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la CPK total, en la fracción MM y en la MB, sin embargo se destaca en éste estudio la importante elevación de la fracción BB de la CPK en sangre de cordón umbilical en recién nacidos asfixiados.

Russel Hirsch MB, et al (33) observaron que la sensibilidad de la fracción MB como marcador diagnóstico en niños es menor que en adultos, esto debido a la expresión de la subunidad B que incrementa la concentración de CPKMB en músculo esquelético. En nuestro estudio encontramos elevación de la CPK total en el 53.69% de nuestros pacientes, con un porcentaje de actividad de la fracción MB mayor al 60% en el 34.89% de los pacientes, ésta elevación fue atribuida a las dos causas principales que con mayor frecuencia influyen en la cuantificación de CPK MB las cuáles son: la existencia de creatininmacrocinasa y la elevación plasmática de la isoenzima CK BB. Las macrocreatinasas son complejos de isoenzimas de CK con un elevado peso molecular (250-350 Kda), respecto a los 80 kDa de la CPK; tienen una movilidad electroforética diferente al resto de la isoenzimas de CPK. Galazo et al consideran éste diagnóstico cuando los valores de isoenzima MB exceden el 50% de la CPK total, aunque Steinn, et al hacen descender la cifra en un 25%. (34)

Aún realizando ésta corrección del porcentaje de actividad de MB con respecto a la CPK no se encontró relación con ninguna de las variables estudiadas, lo cuál nos hace suponer que es necesaria la determinación seriada de enzimas cardíacas en el recién nacido para encontrar asociaciones significativas con su condición al nacimiento. Por otro lado la evolución clínica del paciente con antecedente de asfixia es determinante en la sospecha de posibles complicaciones cardíacas en conjunto con los antecedentes pre y perinatales ya que se ha establecido que a mayores factores de riesgo por separado se puede encontrar un valor predictivo más elevado.

Vailant, et al (35) comentan que la presencia de acidosis en sangre arterial umbilical determina la severidad o duración de la asfixia intrauterina. Sin embargo la mayoría de los recién nacidos con acidemia al nacimiento no presentan complicaciones y evolucionan en forma favorable. En nuestro caso encontramos pacientes con un déficit de base mayor de 12 mmol/lit en el 9.395% en comparación con lo reportado por Popur, Chennai, Tanil, et al (36) quienes encontraron únicamente el 2% de todos los embarazos con un déficit mayor de 12 mmol/lit. Cabe señalar que de nuestros pacientes, el 3.35% evolucionaron con síndrome de dificultad respiratoria, ésta ausencia de complicaciones refleja en parte la inmensa capacidad adaptativa del feto al evento asfíctico. Los mecanismos de preservación neuronal incluyen redistribución del gasto cardíaco con incremento del flujo sanguíneo cerebral y miocárdico, disminuyendo el consumo de compuestos de alta energía durante la isquemia-hipoxia y empleando sustratos alternativos (lactato y cetonas) como fuente de energía; con la resistencia relativa del feto a la hipoxia- isquemia miocárdica.(36)

Se menciona ampliamente en la literatura que las variaciones en la frecuencia cardíaca fetal, tinción meconial de líquido amniótico rara vez predicen lesión subsecuente en el recién nacido. Así mismo el Apgar tampoco predice lesiones.

Un recién nacido con alteraciones en la frecuencia cardíaca fetal, acidosis severa, Apgar bajo que requiere maniobras de reanimación avanzada en la sala de partos, tiene mayor riesgo de presentar lesiones que involucren diferentes órganos y sistemas, lo que ocasiona mayores secuelas a corto y largo plazo es la encefalopatía hipóxico isquémica.

Las lesiones miocárdicas incluyen insuficiencia tricuspídea transitoria, la cuál es la causa más común de soplo sistólico en el recién nacido y tiende a desaparecer en forma espontánea sin ningún tratamiento, está asociada con isquemia miocárdica transitoria o hipertensión pulmonar primaria en el recién nacido. La insuficiencia mitral es menos común, reduce la función ventricular y requiere tratamiento inotrópico y asistencia ventilatoria. (37)

La isquemia miocárdica debe ser sospechada en todo paciente con asfixia neonatal, dificultad respiratoria, y pulsos débiles, especialmente si un soplo es audible.

El electrocardiograma es de gran utilidad y puede mostrar inversión de la onda T, y patrón de infarto segmentario con ondas q anormales.

El ecocardiograma muestra disminución de la función ventricular izquierda y la fracción de eyección es usada como marcador de severidad y pronóstico.

El tratamiento consiste en oxigenación y cuidados generales en casos moderados; soporte ventilatorio; ECMO y empleo de óxido nítrico para casos severos. (37)

CONCLUSIONES

La asfixia grave al nacimiento ocupa el primer lugar como causa de muerte neonatal; la lesión aguda ocurre cuando la severidad de la asfixia excede la capacidad del sistema para mantener un metabolismo celular adecuado en regiones vulnerables.

Las lesiones cardiovasculares en neonatos asfixiados no son diagnosticados y requieren de un alto índice de sospecha. El electrocardiograma y ecocardiograma son indispensables en el diagnóstico temprano y permiten mejor manejo de estos casos.

El conjunto de factores de riesgo y la sospecha clínica justifican el empleo de estudios de laboratorio y gabinete que no deben ser retrasados en el paciente de alto riesgo. La isquemia miocárdica es transitoria y por lo regular no se observan secuelas a largo plazo.

Se requieren nuevos estudios en los que se incluyan a pacientes que cumplan con los criterios de asfixia para determinar el comportamiento de enzimas cardíacas; así como otro tipo de marcadores. En éste estudio no se encontró relación estadísticamente significativa entre valores de CPK y fracción MB determinados al nacimiento de arteria de cordón umbilical, con valores de Apgar y estado ácido base al nacimiento.

Los recién nacidos de alto riesgo son más rápidamente identificados por una combinación de marcadores así como antecedentes prenatales y perinatales.

El adecuado seguimiento de la mujer embarazada e identificación temprana de factores de riesgo que ponen en peligro la unidad feto- materna deben ser identificados oportunamente para promover la salud del binomio y alertar al médico de las posibles complicaciones esperadas al nacimiento, realizar seguimiento postnatal por personal capacitado y en caso de observar secuelas, implementar rehabilitación oportuna para una mejor integración del paciente a la sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Mendoza Dominguez S., Rodriguez Z. Isquemia miocárdica transitoria en recién nacidos con asfisia neonatal. *Revista Mexicana de Pediatría* 1999; 66:55-57.
- 2) Urgencias en Pediatría. Hospital Infantil de México. Editorial Interamericana McGraw-Hill cuarta edición 1996: 98-101.
- 3) Anuario estadístico INPER 1998.
- 4) Carter S B, Haverkamp DA, Merenstein BG: The definition of the acute perinatal asphyxia. *Clinics in Perinatology* 1993;20: 287-303.
- 5) Lingam LT, Laurin J. Circulatory changes in the fetuses with imminent asphyxia. *Bio neonatal* 1985; 49: 243-248.
- 6) Donnelly WH. Ischemic papillary muscle necrosis in stressed newborn infants. *J Pediatrics* 1980; 96, 2: 295-302.
- 7) Cobal LA., Devaskar U, Isasi B. Cardiogenic Shock associated with perinatal asphyxia in preterm infants. *J Pediatrics* 1980; 96: 705-709.
- 8) Buccarelli RL, Nelson RM, Egan EA. Transient tricuspid insufficiency of the newborns. *Pediatrics* 1977; 59: 330-334.
- 9) Rome RD, Hoffmann T. Transient myocardial ischemia of the newborn infant: A form of severe cardiorespiratory distress in full term infants. *J Pediatrics* 1972; 81: 243-247.
- 10) Burnard DE, James SL. Failure of the heart after undue asphyxia at birth. *Pediatrics* 1961, 29: 545-565.
- 11) Nelson RM. Serum creatine phosphokinase MB fraction in newborn with transient tricuspid insufficiency. *N engl J. Med.* 1978; 298: 146-152.
- 12) Warburton D, Singer B, Oh W. Effects of acidosis on the activity of the creatine phosphokinase and its isoenzymes in the serum of the newborn infants. *Pediatrics* 1981; 68: 195-197.
- 13) Setzer E, Ermocilla R, Tonkin I. Papillary muscle necrosis in a neonatal autopsy population: Incidence and associated clinical manifestations. *J Pediatrics* 1980; 96, 2: 289-295.
- 14) Rudolph N, Gros RT. CPK activity in the serum of term infants. *J Pediatrics* 1982; 6: 988-992.
- 15) Primhak RA, Jedekin R, Ellis G. Myocardial ischemia in asphyxia neonatorum. *Acta Paediatrica Scand* 1985; 74: 585-589.
- 16) Jerdekin. Serial electrocardiographic changes in healthy and stressed neonates. *Arch Dis Child* 1983; 58: 605-661.
- 17) Ferrer PL, Gottlieb S, Garcia OL. Non invasive diagnosis of anomalous left coronary artery in the young with thallium 201 myocardial imaging. *R Pediatrics Ris* 1977; 11: 389-395.
- 18) Finley JP, Hownan Gies RB, Gilday DL. Transient myocardial ischemia of the newborn infant demonstrated by thallium myocardial imaging. *J Pediatrics* 1979; 94, 2: 263-266.
- 19) Di Sessa TG, Leither M, Ti CC. The cardiovascular effects of dopamine in the severely asphyxiated neonate. *J Pediatrics* 1981; 99: 772-776.

- 20) Fiddler GI, Chatrath R, Williams GJ. Dopamine infusion for treatment of myocardial dysfunction associated with a persistent transitional circulation: Arch Dis Child 1980; 55: 194-199.
- 21) Vandebussche FP, Depkes D. The merit of routine cord blood pH measurement at birth. J Perinat Med 1999; 27: 158-65.
- 22) Carter SB, Mc Nabb F, Merenstein B. Prospective validation of a scoring system for predicting neonatal morbidity after acute perinatal asphyxia. The Journal of Pediatrics 1998; 619-23.
- 23) Yitzhak B, Goodwin TM, Durand M. Umbilical arteriovenous PO₂ and PCO₂ differences and neonatal morbidity in term infants with severe acidosis. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 13-19.
- 24) Pomerance J. Perinatal/Neonatal Casebook. Journal of Perinatology 1999; 19: 466-467.
- 25) Flores N Echevarría Y. Isquemia miocárdica transitoria en el recién nacido con asfisia perinatal. Bol Hosp. Infant Mex 1990; 47: 809-14.
- 26) King TA, Jackson GI. The effect of profound umbilical artery acidemia in term neonates admitted to newborn nursery. J Pediatr 1998; 132: 624-9.
- 27) Hueston JW, et al Variation in cesarean delivery for fetal distress. Journal of family practice. 1996; 43: 461-7.
- 28) Almstrom H, et al Umbilical artery velocimetry may influence clinical interpretation of intrapartum cardiotococardiogram. Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74: 526-29.
- 29) Row JA, et al Intrapartum fetal asphyxia: definition, diagnosis and classification. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 1558-9.
- 30) Vaillant NC, Chantepe A, et al A transient Hypertrophic cardiomyopathy in neonates after acute fetal distress. Pediatr Cardiol 1997; 18: 52-6.
- 31) Sample Size determination in health studies. S.K. Lwanga S. Lemeshow. World Health organization. Geneva 1991.
- 32) Niklinski W, Jozwik, et al Acid-base status of the newborn in relation to cord blood serum creatine kinase isoenzymes activities. Biomed Biochim Acta 1989; 48 (2-3): S200-3
- 33) Russel Hirsch MB, et al Cardiac troponin I in pediatrics normal values and potential use in the assesment of cardiac injury. Journal of Pediatrics 1997; 30 (6).
- 34) Rosa-Jimenez, et al Macrocreatininasa tipo I como causa de aumento de la isoenzima CK-MB. A propósito de 7 casos. Rev Esp Cardiol; 1997; 50: 166-172.
- 35) Vaillant, Chantepe A, ET AL Transient hipertrophic cardiomyopathy in neonates after acute fetal distress. Pediatr Cardiol; 1997, 18(1): 50-56.
- 36) Popur. Chennai, Tamil Nadu, et al Cardiac Anomalities in birth asphyxia. Indian J Pediatr 2000, 67(7): 529-32.
- 37) Jeffrey m, Perlan MB, et al Markers of asphyxia and neonatal brain injury. 1999, 29 (34) No. 5