

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION ESTUDIO DE POSTGRADO**

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**MEDICION DE CPK MB EN RECIEN NACIDOS
ASFIXIADOS Y SANOS**

TESIS

**QUE PRESENTA PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD
EN PEDIATRIA MEDICA**

DRA. LOURDES PATRICIA CORDOVA HURTADO

HERMOSILLO, SON.

FEBRERO DE 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION ESTUDIO DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**MEDICION DE CPK MB EN RECIEN NACIDOS ASFIXIADOS Y
SANOS**

TESIS

QUE PRESENTA PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA

DRA. LOURDES PATRICIA CORDOVA HURTADO

DR. RAMIRO GARCIA ALVAREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE PEDIATRIA MEDICA.

DR. FILIBERTO PEREZ DUARTE
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL
INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA.

DR. RICARDO FRANCO HERNANDEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION.

DR. CARLOS ARTURO RAMIREZ RODRIGUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE NEONATOLOGIA.
ASESOR

HERMOSILLO, SONORA. FEBRERO DE 2008

“Donde no falta voluntad,
siempre hay un camino.”

Anónimo.

RESUMEN

Introducción: Se conoce que la asfixia perinatal es un evento catastrófico, siendo una causa importante de morbimortalidad en nuestro medio. Dentro de las secuelas de morbilidad se encuentra la miocardiopatía hipóxico isquémica transitoria del neonato, que si bien no es la más común, si se encuentra dentro de las principales causas de mortalidad secundaria a un evento hipóxico. La detección temprana de la severidad de la asfixia por medio de un marcador biológico permitiría un manejo precoz y adecuado del niño, pudiendo disminuir la morbimortalidad de los mismos.

Objetivos: Determinar si los recién nacidos con antecedentes de asfixia perinatal presentan elevación de CPK fracción MB.

Metodología: Estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo. La población de estudio fue dividida en 2 grupos. Grupo I: se incluyeron 38 RN con diagnóstico de asfixia perinatal y en el Grupo II: 44 RN sanos. Se les realizó determinación de CPK MB al nacimiento.

Resultados: De los RN del Grupo I el promedio de CPK MB 180 U/L y en el Grupo 2 el valor promedio fue de 130.5 U/L, Se obtuvieron valores más elevados de CPK MB en los productos obtenidos vía cesárea promedio 173.63 U/L, en el sexo femenino con promedio de 189.07 U/L y con APGAR bajo a los 5 minutos de vida sobre todo el calificado con 3 registrando promedio de 543 U/L.

Conclusiones: Se constato niveles elevados de CPK MB en los recién nacidos asfixiados, pero también en los neonatos sanos, no encontramos significancia estadística con ninguna variable. Por lo que los valores de esta enzima no pueden ser considerados para determinar la severidad de la asfixia perinatal ni correlacionarla con daño miocárdico.

INDICE

Introducción.....	1
Planteamiento del problema.....	2
Fundamento teórico.....	4
Antecedentes.....	4
Objetivos.....	16
Objetivo general.....	16
Objetivos específicos.....	16
Hipótesis.....	17
Justificación.....	18
Metodología.....	20
Tipo de estudio.....	20
Universo de estudio.....	20
Tamaño de la muestra.....	20
Criterios de inclusión.....	21
Criterios de exclusión.....	21
Definición operacional de variables.....	22
Variables dependientes.....	22
Variable independiente.....	22

Variables.....	22
Descripción del estudio.....	24
Resultados.....	26
Discusión.....	38
Conclusiones.....	41
Anexos.....	42
Bibliografía.....	44

INTRODUCCION

Se conoce que la asfixia perinatal es un evento catastrófico, siendo una causa importante de morbimortalidad en nuestro medio, presentándose en 1.6 a 5.3 de cada 100 recién nacidos vivos,⁷ a pesar de los grandes adelantos y la actual tecnología médica no se ha logrado abatir estos índices, presentándose secuelas importantes que obstaculizan el pleno desarrollo de la vida de los pacientes llevándolos hasta incluso la muerte.

Dentro de las secuelas de morbilidad se encuentra la miocardiopatía hipóxica isquémica transitoria del neonato, que si bien no es la más común, si se encuentra dentro de las principales causas de mortalidad secundaria a un evento hipóxico.

Debido a que en un principio no suele mostrar cuadro clínico evidente, e incluso se presenta solo como dificultad respiratoria la leve, la letalidad de la misma si no se inicia un tratamiento agresivo oportuno puede ser alta, es necesario encontrar un marcador bioquímico predictivo del daño miocárdico, seguro, certero y orientador que indique específicamente a quienes iniciar tratamiento posterior a un evento hipóxico.

En este trabajo estudiaremos el comportamiento de la creatinfosfoquinasa, una isoenzima que suele elevarse en la necrosis del miocárdico secundario a un evento hipóxico en los adultos, pretendemos estudiar la titulación de la enzima creatinfosfoquinasa fracción MB valorando su utilidad como método diagnóstico de la severidad de la miocardiopatía hipóxica isquémica del recién nacido asfixiado correlacionándola como herramienta biológica que indique la necesidad de iniciar tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Anualmente, a nivel mundial nacen aproximadamente 130 millones de niños, casi 3.3 millones nacen muertos y más de 4 millones fallecen en los primeros 28 días de vida. Los nacimientos prematuros y las malformaciones congénitas causan más de una tercera parte de las muertes neonatales, otro 25% de éstas muertes se producen por asfixia, sobre todo en el período neonatal temprano. Si bien no existen estadísticas certeras sobre la magnitud del problema de asfixia neonatal, ésta representa una de las principales causas de muerte y estimaciones por la Organización Mundial de la Salud (OMS) señalan que más de un millón de recién nacidos que sobreviven a la asfixia desarrollan parálisis cerebral, problemas de aprendizaje y del desarrollo.¹

La asfixia neonatal puede producir varias alteraciones sistémicas que varían desde imperceptibles, leves, hasta cuadros graves y fatales. Entre estas últimas están descritas complicaciones cardíacas de asfixia neonatal.²

La asfixia neonatal grave puede determinar grados variables de disfunción miocárdica, manifestándose como isquemia transitoria del músculo cardíaco que puede terminar en infarto, insuficiencia tricúspidea, insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar agudo y choque cardiogénico. Clínicamente puede pasar inadvertido o confundirse con síndrome de dificultad respiratoria de otra etiología, siendo por esto importante reconocer precozmente el daño miocárdico, para instaurar prontamente un manejo adecuado que lleve a una recuperación más rápida y a un mejor pronóstico.³

El daño miocárdico de origen isquémico es fácil de diagnosticar en los adultos; aparte de la presentación del cuadro clínico, el electrocardiograma, ecocardiograma, la determinación de enzimas cardíacas son herramientas útiles para detectar el daño cardíaco. En contraste el reconocimiento del daño miocárdico secundario a isquemia en

los neonatos es mucho más difícil que en los adultos.⁴ Es factible que sea una entidad relativamente frecuente, pero solamente es diagnosticada cuando las manifestaciones son floridas. En la actualidad el diagnóstico de esta entidad se basa desde el punto de vista clínico en datos inespecíficos. Pocos investigadores han estudiado el valor de estas herramientas en la detección del daño cardíaco en los neonatos asfixiados.⁵

Dentro de las enzimas utilizadas como apoyo diagnóstico para determinar daño cardíaco se encuentra la CPK MB. Esta es una isoenzima que mide la fracción MB específica de la creatinfosfoquinasa, su elevación sugiere lesiones en el corazón.

Diversas investigaciones han documentado el aumento de esta enzima en pacientes con asfixia perinatal, pero no ha sido claramente determinado que niveles séricos de CPK MB traducen el daño cardíaco secundario a asfixia perinatal.

Esta propuesta pretende examinar la potencial correlación entre ambas variables para determinar la utilidad de la titulación de la CPK MB en el diagnóstico de la miocardiopatía hipóxico isquémica del recién nacido asfixiado. Considerar su uso como herramienta pronóstica de la morbilidad en el neonato que se hospitaliza en el servicio de neonatología en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

FUNDAMENTO TEORICO

Antecedentes

La asfixia perinatal es todavía un problema clínico mayor que conduce a una alta mortalidad perinatal y morbilidad. A nivel mundial se ha estimado que las principales causas de muerte neonatal son: prematuridad (28%), infecciones (26% [incluye tétanos, diarrea]) y asfixia (23%). La mayoría de las muertes neonatales (75%) ocurren en la primera semana y la mayor parte de éstas en las primeras 24 horas de vida.¹

Se ha logrado una importante disminución de la mortalidad infantil postnatal en muchos países del mundo, incluyendo México. Desafortunadamente, en las últimas tres décadas, las muertes originadas en el período neonatal están prácticamente sin cambio.¹

En el año 2003 se registraron 2 271 700 nacimientos en México y 20 806 defunciones neonatales, la principal causa de muerte neonatal ese año fue la asfixia al nacer con 10 277 decesos, lo que representa, con respecto al total de mortalidad neonatal, que 49.4% de las defunciones fueron por asfixia al nacimiento.

En el feto la asfixia se entiende como la combinación de asfixia y anoxia, ambas generalmente originadas por complicaciones de perfusión fetoplacentaria.⁶

Asfixia significa etimológicamente falta de respiración o falta de aire. Clínicamente es un síndrome caracterizado por la suspensión o grave disminución del intercambio gaseoso a nivel de la placenta o de los pulmones, que resulta en hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular con acidosis metabólica. La asfixia va a menudo acompañada de isquemia, la cual agrava a su vez la hipoxia tisular, y de acumulación de productos del catabolismo celular. Hablamos de asfixia perinatal porque ésta puede

ocurrir antes del nacimiento, durante el embarazo, el trabajo de parto y el parto, como también después del nacimiento.⁷

Aproximadamente el 5% ocurre antes del inicio del trabajo de parto, 85% durante el parto y expulsivo y el 10% restante durante el período neonatal.

La asfixia afecta todos los órganos y sistemas en diverso grado según su intensidad y duración.

El feto reacciona a la asfixia con un amplio espectro de respuestas fisiológicas, hormonales y celulares. Las alteraciones fisiológicas más importantes son bradicardia, incremento inicial de la presión arterial, seguido de un descenso de ésta, redistribución del flujo sanguíneo para preservar el flujo cerebral, y depresión de las funciones del sistema nervioso central, entre las que se encuentra la respiración.⁸

Las respuestas hormonales y celulares a la asfixia pueden ser medidas al detectar las variaciones de diferentes elementos bioquímicos como son: catecolaminas, arginina-vasopresina, beta endorfinas, ACTH, cortisol, eritropoyetina y hormonas tiroideas.⁸

A su vez, los cambios metabólicos y la lesión celular producen alteraciones de otros elementos: pH, lactato, hipoxantinas, creatina fosfoquinasa, enolasas y transaminasas.⁸

En el feto y en el recién nacido es un proceso de curso progresivo, pero potencialmente reversible. Se puede afirmar que la duración del proceso asfíctico es un factor decisivo para el pronóstico del neonato, por lo que es muy importante evaluar todos los factores que pueden contribuir a la asfixia, de manera a corregirlos precozmente para evitar la afectación de múltiples órganos.

Las causas obstétricas que más frecuentemente se asocian a la asfixia perinatal son las siguientes:

Factores preparto	Factores intraparto
Hipertensión con toxemia gravídica	Distocia de presentación
Anemia o iso-inmunización	Actividad fetal disminuida
Hemorragia aguda	Frecuencia cardíaca fetal anormal
Infección materna	Meconio en líquido amniótico
Diabetes	Hipertonía uterina
Rotura Prematura de membranas	Prolapso de cordón
Gestación post-término	Circulares irreductibles

Otros factores de riesgo también relacionados son:⁹

- a) Edad materna (menos de 20 o más de 35 años)
- b) Edad paterna mayor a 45 años
- c) Herencia (agregación familiar)
- d) Enfermedad cardíaca
- e) Obesidad
- f) Partos múltiples
- g) Historia previa de muerte fetal o neonatal por hipoxia/asfixia
- h) Nutrición inadecuada
- i) Falta de control prenatal.

La asfixia produce alteraciones principalmente en la fisiología respiratoria y circulatoria. Como consecuencia de ellas disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos y se altera el metabolismo y funcionamiento celular. El feto y recién nacido tienen una mejor capacidad adaptativa a situaciones de hipoxia, gracias a su menor utilización energética tisular y al mayor contenido de glicógeno del músculo cardíaco, esto les permite mantener la función cardíaca por períodos más prolongados que el adulto.

La hipoxia produce una sucesión de eventos: en el período inicial se presentan respiraciones profundas (Boqueo), cese de los movimientos respiratorios, hay cianosis pero el tono muscular está conservado (Apnea Primaria) En este momento la respiración puede reiniciarse en la mayoría de los casos con estímulos táctiles y administración de O₂.

Si la asfixia continúa se produce: período de respiraciones profundas y jadeantes, (Apnea Secundaria) que se manifiesta como cianosis y palidez, hipotensión y ausencia de tono y reflejos. En este período en recién nacido responde a estímulos y puede fallecer si no se inicia oportunamente ventilación asistida con oxígeno.

Hay disminución y redistribución del débito cardíaco privilegiándose el flujo hacia cerebro, corazón, suprarrenales y placenta, disminuyendo el flujo hacia los pulmones, riñones, intestino y músculo esquelético. La resistencia vascular pulmonar y la presión de la arteria pulmonar aumentan manteniendo en el recién nacido un patrón de circulación fetal que dificulta más la oxigenación del niño con ventilación asistida.

La asfixia fetal produce compromiso multisistémico, por lo tanto, la sintomatología depende del grado en que ha sido afectado cada órgano. En algunos

casos solo hay manifestaciones en un solo órgano. Los más afectados son el riñón, el SNC, el cardiovascular y el pulmón.

La aparición de acidosis metabólica es la manifestación más típica de hipoxia y/o isquemia tisular, en el momento de nacer se puede diagnosticarla acidosis mediante la medición de pH en una muestra de arteria umbilical.

Se consideran acidóticos los recién nacidos cuyo pH arterial es inferior a 7.11. Acidosis grave se considera a un pH inferior a 7.0. El gran consumo de glucosa característico de la glicólisis anaeróbica, y el aumento de la secreción de calcitonina observada en los recién nacidos asfixiados explican la hipoglucemia e hipocalcemia que puede presentarse en las primeras 24 a 48 horas de vida. El diagnóstico clínico de asfixia ha sido motivo de muchas definiciones diferentes. Tradicionalmente se ha utilizado la puntuación de Apgar.

La puntuación de Apgar, diseñada por Virginia Apgar en 1952, es un método rápido para valorar el estado clínico del recién nacido.

Comprende cinco signos característicos fácilmente identificables: frecuencia cardiaca, esfuerzo respiratorio, tono muscular, irritabilidad refleja y color, a cada uno se le da una puntuación de 0 a 2.

Puntuación de Apgar			
Factor de Apgar	2	1	0
Frecuencia cardíaca	Normal (superior a 100 latidos por minuto)	Inferior a 100 latidos por minuto	Ausente (sin pulso)
Esfuerzo Respiratorio	Normal	Respiración lenta e irregular	Ausente (sin respiración)
Irritabilidad (Respuesta refleja)	Lo evita, estornuda o tose tras la estimulación	Gesto o mueca facial tras la estimulación	Ausente (sin respuesta a la estimulación)
Actividad (Tono muscular)	Activo, movimientos espontáneos	Brazos y piernas flexionados con poco movimiento	Sin movimiento, tonicidad "blanda"
Apariencia (Coloración de la piel)	Color normal en todo el cuerpo (las manos y los pies rosados)	Color normal (pero las manos y los pies tiene un tono azulado)	Coloración azul-grisácea o palidez en todo el cuerpo

Una calificación de Apgar baja al minuto de vida, no tiene correlación con daño a futuro. La calificación de Apgar a los 5 minutos, y en particular el cambio de esta calificación entre 1 y 5 minutos de vida, es un índice útil de la eficacia de esfuerzos reanimación neonatal. Sin embargo, aún una cuenta a los 5 minutos de 0 a 3, aunque posiblemente resultado de hipoxia, es limitada por si sola como un indicador de la severidad de la asfixia y tiene mala correlación con daño neurológico a futuro.¹⁰ Consideramos como asfixiados a aquellos recién nacidos que presenten por lo menos

dos de los siguientes antecedentes: Sufrimiento fetal agudo, acidosis fetal (pH de arteria umbilical < 7.11), Apgar ≤ 3 al minuto y/o ≤ 6 a los 5 minutos, manifestaciones asfícticas clínicas (encefalopatía hipóxica isquémica, aspiración de meconio, hipertensión pulmonar persistente, insuficiencia renal aguda, shock cardiogénico).

Se clasifica a la asfixia neonatal, en tres categorías, según el grado de compromiso clínico: Leve en las siguientes condiciones:

Sufrimiento fetal agudo. Apgar < 3 al minuto y > 7 a los 5 minutos. pH de arteria umbilical > 7.11 . Ausencia de síntomas.

La conducta en estos casos es control de signos vitales por 4-6 hrs y si se mantiene asintomático se envía con su con su madre.

Moderada

A las condiciones anteriores se agrega:

Apgar entre 3 y 5 a los 5 minutos y/o pH de arteria umbilical < 7.11 (en ausencia de síntomas).

En estos casos los niños deben observarse por al menos 12 a 24 horas. Si hay compromiso del sensorio se debe hospitalizar. Deben postergarse la alimentación hasta que se estabilice la parte cardiovascular, se restablezca el reflejo de succión y se auscultan ruidos intestinales.

Grave

Se considera grave cuando el Apgar a los 5 minutos es < 3 , el pH < 7.0 y/o aparecen manifestaciones clínicas de asfixia (aspiración de meconio encefalopatía hipóxico isquémica, etc.) Estos niños requieren siempre ser tratados oportunamente en una Unidad de Cuidados Intensivos ya que requieren control permanente de signos vitales y tratamientos específicos de acuerdo a los órganos afectados.¹¹

La relación entre asfixia neonatal grave y disfunción miocárdica fue descrita por Burnard en 1961 y luego en 1972 Rowe y Hoffman enfatizaron esta asociación.¹²

Cuando un recién nacido presenta asfixia, se desencadena en su organismo una serie de mecanismos adaptativos que protegen la integridad de sus órganos vitales. Si la asfixia se prolonga se produce falla de la bomba cardiaca, bradicardia acentuada, caída del gasto cardiaco y disminución de la tensión arterial, produciéndose una lesión orgánica.⁵

La micardiopatía hipóxico isquémica es una entidad cardiológica secundaria a la asfixia perinatal que condiciona un cuadro clínico funcional sin alteraciones estructurales del corazón y de los grandes vasos. La signología es variable de acuerdo al sitio de lesión y su extensión, suele llamársele también isquemia miocárdica transitoria del recién nacido.⁵

La dificultad respiratoria que se observa en los recién nacidos asfixiados está determinada por un aumento en la presión capilar pulmonar y la permeabilidad endotelial secundarias a hipoxia y acidosis, que causa edema pulmonar intersticial, éste a su vez altera la mecánica pulmonar, produciendo disminución de la distensibilidad, aumento de la resistencia del flujo aéreo, trastorno de la relación ventilación perfusión y disminución del volumen corriente y como consecuencia mayor hipoxemia.¹³

En esta entidad se pueden presentar alteraciones: clínicas, electrocardiográficas, enzimáticas, ultrasonográficas e histopatológicas, el diagnóstico se basa en datos inespecíficos.

Dentro de los datos radiológicos se observa, según diferentes autores cardiomegalia con un índice igual o $>$ a 0.6, y aumento del flujo pulmonar principalmente.

Los criterios de Jedeikin son en los que se basa el diagnóstico electrocardiográfico. La ecocardiografía es un método que puede ser tomado en cuenta para apoyar el diagnóstico siempre y cuando esta se pueda realizar ya que por lo general los niños se encuentran sumamente graves.⁵

Los hallazgos histopatológicos muestran necrosis del músculo papilar, es frecuente en los neonatos postasfixiados y se localiza en la región subendocárdica del papilar anterior, el daño puede resultar de isquemia secundaria a hipoperfusión y disfunción miocárdica generalizada.

Es importante hacer el diagnóstico diferencial con otras entidades, como por ejemplo: cardiopatías cianógenas, fibroelastosis miocárdica, policitemia, choque séptico, choque hipovolémico y otras.

Como tratamiento de la miocardiopatía hipóxico isquémica se utiliza la dopamina que es un precursor inmediato de la síntesis de la noradrenalina, incrementa la contractilidad del miocardio y potencializa al corazón en forma directa.⁵

El fundamento racional de la medición de actividades enzimáticas en plasma se basa en la premisa de que los cambios en los niveles de enzimas plasmáticas reflejan cambios que han tenido lugar en un tejido u órgano específico.¹⁴

Las enzimas plasmáticas son de dos tipos: Las de mayor concentración circulante, específicas del plasma y con un papel funcional en este, mientras que las del

segundo tipo comprenden enzimas plasmáticas inespecíficas, presentes normalmente a niveles muy bajos sin función alguna conocida en la sangre.

Una agresión en forma de cualquier proceso patológico puede provocar cambios en la permeabilidad de la membrana celular o incrementar la muerte celular, dando lugar a la liberación de enzimas intracelulares en el plasma, cuanto mayor sea el tejido dañado, mayor será el incremento en el nivel plasmático.

En el diagnóstico de la implicación de un órgano específico es un proceso patológico será ideal poder identificar enzimas específicas para cada órgano.

Esto es improbable, ya que el metabolismo de muchos órganos es muy parecido.

Hay muy pocas enzimas que sean específicas de órganos. Sin embargo, la proporción de diferentes enzimas varían de tejido a tejido. Este hecho, combinado con un estudio de la cinética de la aparición y desaparición de determinadas enzimas en el plasma, permite un diagnóstico de la implicancia de un órgano específico.

Las isoenzimas son enzimas que catalizan la misma reacción, pero que se desplaza de forma diferente en la electroforesis. El mecanismo más común de formación de isoenzimas supone el ordenamiento de subunidades que proviene de los loci genéticos diferentes en distintas combinaciones para formar la enzima polimérica activa.

Dentro de las isoenzimas más importantes se encuentra la creatinfosfoquinasa o CPK, esta aparece en forma de dímero con dos tipos de subunidades, la M (tipo músculo) y la B (tipo cerebro). En el cerebro, ambas subunidades son, desde el punto de vista electroforético del mismo tipo y se designa B.

En el músculo esquelético las subunidades son ambas del tipo M. Las isoenzimas que contienen las subunidades del tipo B y del tipo M (MB) solo se encuentra en el miocardio.

Otros tejidos contienen cantidades variables de las isoenzimas MM y BB.

Las isoenzimas se enumeran empezando por la especie que se desplaza más rápidamente hacia el ánodo en la electroforesis y son CPK1 (BB) o rápida, CPK2 (MB) o intermedia y CPK3 (MM) lenta.

La CPK MB no debe superar el 6% de la CPK total, su valor normal varía con el método usado y oscila entre las 10-50 UI/lit a 30 grados.¹⁴

La CPK y sus isoenzimas se encuentran elevadas en respuesta a la injuria tisular por estrés fetal y asfixia perinatal como resultado de la fuga de enzimas inducido por la isquemia del tejido dañado donde estas se encuentran. Se elevan entre 4 y 6 horas posteriores a la asfixia e inician su decremento hacia las 72 hrs del evento.³

La miocardiopatía isquémica del neonato es un síndrome bien conocido en la asfixia perinatal. La hipoxia es responsable de lesiones multiorgánicas, pero particularmente de daño miocárdico.

El diagnóstico de la miocardiopatía hipóxica neonatal es simple en condiciones clínicas críticas, pero es difícil en presencia de solo enfermedad respiratoria moderada. Desafortunadamente no existen parámetros sencillos que ayuden a identificar el daño miocárdico, especialmente cuando la hipoxia es moderada.

Desde hace tiempo las enzimas cardíacas creatinfosfoquinasa fracción MB se utiliza para el diagnóstico de necrosis miocárdica en el seno de la cardiopatía isquémica aguda.

Por ser la miocardiopatía hipóxica isquémica una lesión la mayoría de las veces fatal, que ocurre en las primeras horas de vida o en los primeros días, es preciso enfatizar su pronta valoración y la suspicacia de los médicos que manejan niños con riesgo de lesión miocárdica y/o muerte intempestiva.

Por lo anterior, resulta importante insistir en la necesidad de un seguimiento adecuado de este grupo de pacientes, y de encontrar un marcador orientador, sencillo, eficaz y exacto del daño miocárdico, por lo cual en ese trabajo analizaremos la CPK fracción MB como indicador confiable de la gravedad de la asfixia y daño tisular principalmente cardiaco a fin de identificar oportunamente a pacientes en riesgo y ofrecerles un manejo multidisciplinario instaurado oportunamente, indispensable para mejorar el pronóstico de vida.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar si los recién nacidos con antecedentes de asfixia perinatal presentan elevación de CPK fracción MB.

Objetivos específicos

1. Identificar el comportamiento de la CPK fracción MB en neonatos sanos y asfixiados.
2. Determinar si se modifica el comportamiento de la CPK fracción MB dependiendo de la vía de resolución.
3. Determinar si el sexo es un factor que modifique el comportamiento de la CPK fracción MB.
4. Identificar si el peso al nacimiento interfiere en la curva de CPK fracción MB.
5. Determinar si el número de gesta es un factor de riesgo para que se eleve la curva de CPK fracción MB.
6. Identificar si el APGAR al minuto y a los 5 minutos es factor determinante en el comportamiento de CPK fracción MB.

HIPOTESIS

La titulación de la enzima creatinfosfoquinasa fracción MB es útil como método diagnóstico de la severidad de la miocardiopatía hipóxico isquémica del recién nacido asfixiado que se encuentra hospitalizado en el área de neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

JUSTIFICACION

La relación entre asfixia neonatal grave y disfunción miocárdica fue descrita en 1961. La asfixia neonatal grave puede determinar grados variables de disfunción miocárdica, manifestándose como isquemia transitoria del musculo cardiaco que puede terminar en infarto, insuficiencia tricúspidea, insuficiencia cardiaca congestiva, edema agudo pulmonar, choque cardiogénico y muerte. Estas manifestaciones, inicialmente, pueden pasar inadvertidas o confundirse con un síndrome de dificultad respiratoria.

Por este motivo es importante reconocer precozmente el daño miocárdico secundario a asfixia perinatal, a fin de instaurar las medidas que permitan una mejoría más rápida del recién nacido y su pronóstico. El objetivo del presente estudio fue buscar y describir evidencia de laboratorio de daño miocárdico en recién nacidos con asfixia neonatal grave.

Es necesario encontrar pruebas bioquímicas más específicas, inocuas, baratas y eficaces para el abordaje diagnóstico de estos pacientes.

Diversas investigaciones han documentado el aumento de la creatinfosfoquinasa fracción MB en pacientes con asfixia perinatal, pero no ha sido determinado que niveles séricos de CPK MB traduce el daño cardiaco asociado a la severidad de la asfixia perinatal.

Es de vital importancia encontrar un marcador eficaz de asfixia neonatal así como de daño miocárdico que sea orientador y diagnostico, sobre todo en los casos que pasan desapercibidos o se confunden con síndrome de dificultad respiratoria, debido a la alta morbilidad y sobre todo letalidad de la miocardiopatía hipóxico isquémica del recién nacido.

Esta propuesta pretende evaluar el valor de la CPK MB como herramienta pronóstica de la morbilidad del neonato, que se hospitaliza en el servicio de neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Tal análisis puede ser importante toda vez que aun existe una alta prevalencia de asfixia perinatal que requiere atención intrahospitalaria.

Los hallazgos de esta propuesta pueden contribuir a un mejor entendimiento del problema y puede proporcionar herramientas bioquímicas certeras para el estudio y seguimiento clínico, así como tratamiento multidisciplinario oportuno de neonatos con asfixia perinatal, disminuyendo así la morbimortalidad asociada.

METODOLOGIA

Tipo de Estudio

Es un estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo.

Universo de estudio

Todo paciente que ingreso al servicio de neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora con el diagnostico de asfixia perinatal, de acuerdo a los criterios de la Academia Americana de Pediatría y con determinaciones séricas de CPK MB entre enero 2006 y agosto 2007.

Tamaño de la muestra

Se trata de tomar la muestra de todos los recién nacidos que ingresaron al servicio de neonatología entre enero 2006 y agosto 2007 que cuenten con antecedentes de asfixia perinatal y determinaciones séricas de CPK MB.

Criterios de inclusión

Recién nacidos que ingresan al servicio de neonatología del HIES.

Sin importar peso.

Sin importar semanas de edad gestacional.

APGAR 0-6 al primer minuto de vida.

Que la madre no haya recibido anestesia general.

Obtenidos por cualquier vía de resolución.

Que cuenten con determinación de CPK-MB en las primeras 72 hrs de vida.

Criterios de exclusión

APGAR al primer minuto mayor de 7.

Que madre hay recibido anestesia general.

Determinación de CPK-MB posteriores a las 72 hrs de vida.

Malformaciones congénitas.

Madre con antecedentes de infección en las últimas 3 semanas antes del trabajo de parto.

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variables Dependientes

- **Asfixia perinatal:** La asfixia es un síndrome caracterizado por la suspensión o grave disminución del intercambio gaseoso a nivel de la placenta o de los pulmones, que resulta en hipoxemia, hipercapnia e hipoxia tisular con acidosis metabólica. La hipoxia fetal puede producirse por causas que afecten a la madre, a la placenta y/o cordón umbilical o al propio feto.
- **Factores perinatales:** Nos referimos a todo lo relacionado al nacimiento y condiciones del neonato modificable o no.

Variable Independiente:

- **Elevación de la enzima creatinfosfoquinasa fracción MB:** La CPK y sus isoenzimas se encuentran elevadas en respuesta a la injuria tisular por estrés fetal y asfixia perinatal como resultado de la fuga de enzimas inducido por la isquemia del tejido dañado donde estas se encuentran.

Variables

- Detección de los niveles de CPK MB en pacientes con asfixia perinatal y recién nacidos sanos.
- Correlación con vía de resolución.
- Correlación con sexo del neonato.
- Correlación con peso al nacimiento.
- Correlación con el número de gesta.
- Correlación con APGAR al minuto y a los 5 minutos.
- Correlación con el número de gesta.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se realizo un estudio observacional, retrospectivo, transversal y comparativo.

Se obtuvieron datos de los expedientes de pacientes ingresados al servicio de neonatología entre enero del 2006 y agosto del 2007, con diagnostico de asfixia perinatal, que contaban con determinación de creatinfosfoquinasa fracción MB en las primeras 72 horas de vida.

Excluyéndose a los neonatos cuyas madres recibieron anestesia general o presentaron algún tipo de infección 3 semanas antes del nacimiento, los que presentaron malformaciones congénitas así como APGAR al primer minuto mayor de 7.

Se diseño una cedula de recolección de datos basada en la proporcionada por la academia americana de pediatría, y solicitada por el comité nacional para el estudio de la mortalidad materna y perinatal para el registro epidemiológico individual de los casos de hipoxia/asfixia al nacer (Anexo 1).

Los datos obtenidos constaron de registro del número de expediente del paciente, fecha de nacimiento, hora de nacimiento, vía de resolución de embarazo: con opciones vaginal, distócico o cesárea, número de productos: único, gemelar, triple o más, sexo: masculino o femenino, peso al nacimiento, edad gestacional, APGAR al primer y quinto minuto de vida, si recibió algún tipo de reanimación como ventilación con bolsa y mascara, masaje cardiaco, aspiración de meconio con cánula endotraqueal, intubación orotraqueal, si se usaron medicamentos para la reanimación, el tipo de diagnóstico de asfixia ya sea clínica o laboratorialmente, evolución del neonato sin complicaciones o con complicaciones como cardiovascular, gastrointestinal, hematológica, pulmonar, renal, convulsiones, coma o hipotonía, la condición al egreso sin complicaciones, con complicaciones o muertos, en caso de fallecimiento si la muerte ocurrió antes de 7 días de vida, y los valores de CPK MB.

Además se obtuvieron muestras del cordón de recién nacidos sanos para determinar valores de CPK MB, que no tuvieran antecedentes de infecciones maternas, defectos congénitos así como un puntaje de APGAR obtenido al minuto y a los 5 minutos mayor de 7, se recolecto además el día de nacimiento, hora del mismo, sexo del neonato, vía de resolución, numero de productos, peso al nacimiento.

Se correlaciono los resultados de ambas cedulas de recolección para determinar si existe alguna variable que se asocie con el aumento de CPK MB

RESULTADOS

Se estudiaron 82 recién nacidos de los cuales se revisaron los expedientes de 38 pacientes ingresados al área de neonatología con diagnóstico de asfixia perinatal, en el periodo de enero del 2006 a agosto del 2007, siendo estos los pacientes que contaban con determinación de niveles séricos de CPK MB dentro de las primeras 72 hrs de vida de todos los ingresados en ese periodo de tiempo.

Así mismo se tomo muestra del cordón umbilical para cuantificar los niveles séricos de CPK MB en 44 recién nacidos sanos sin antecedentes de asfixia perinatal, que pasaron al área de alojamiento conjunto del 17 al 24 de agosto del 2007. (Tabla I)

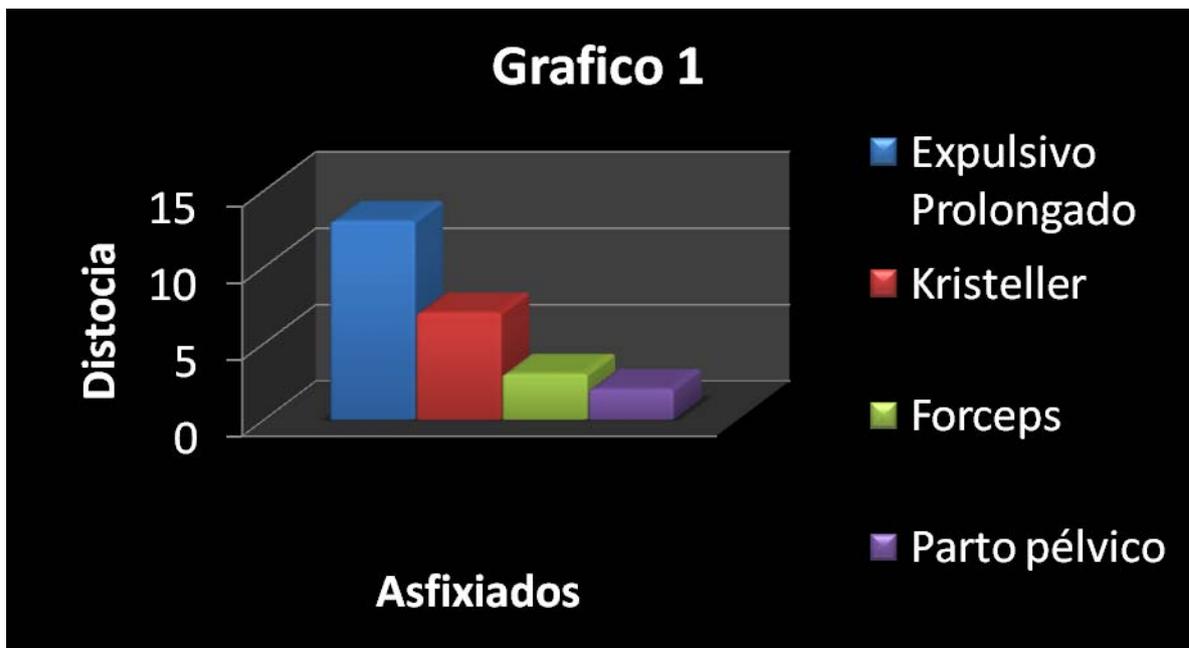
Tabla I. Muestra del estudio

Neonatos evaluados	n	%
Sanos	44	53.6%
Asfixiados	38	46.4%
Total	82	100

De los 82 pacientes estudiados 53.6% eran sanos y 46.4% contaba con antecedente de asfixia perinatal. El 46% (38) fueron del sexo femenino y 54% (44) del sexo masculino. De estos 36 (44%) fue obtenido vía vaginal, alguna forma de distocia se presento en 18 (22%) y 28 (34%) se obtuvieron vía cesárea.

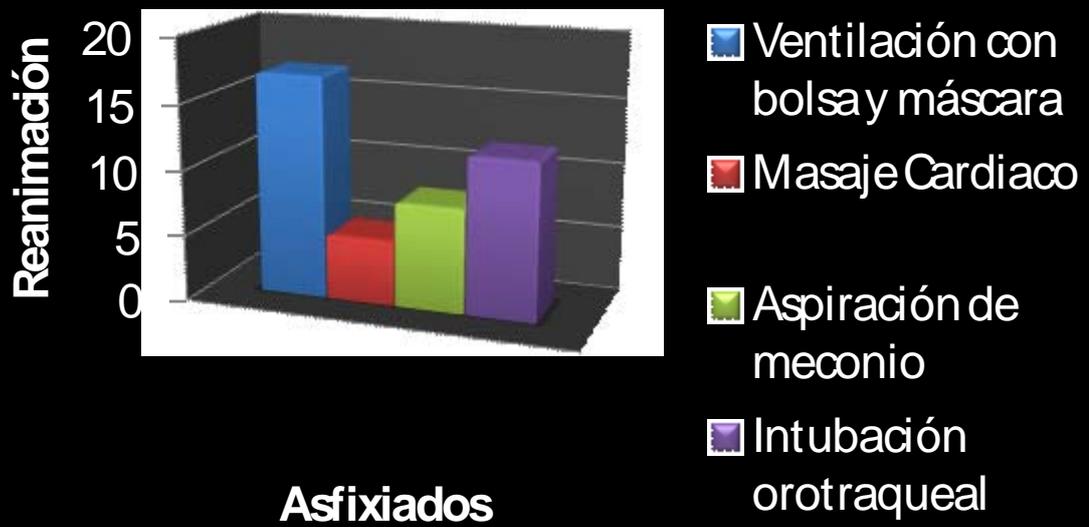
En los 38 casos de asfixia perinatal el menor peso registrado fue de 1,600 gramos y el máximo de 4,900 gramos con un promedio de 3,385 gramos. El número de gesta vario de primero hasta quinto embarazo con promedio de 2 gestas; la edad gestacional vario de 34 hasta 42.4 semanas de gestación por capurro; se obtuvieron 15 neonatos vía cesárea, 18 fueron distocias de las cuales el periodo expulsivo prolongado

fue el más común presentándose en 13 (72%) neonatos, se realizó kristeller en 7 pacientes (39%), se utilizó fórceps en 3 (16%) casos, 2 fueron partos pélvicos (11%); y 5 fueron partos. (Gráfico 1)



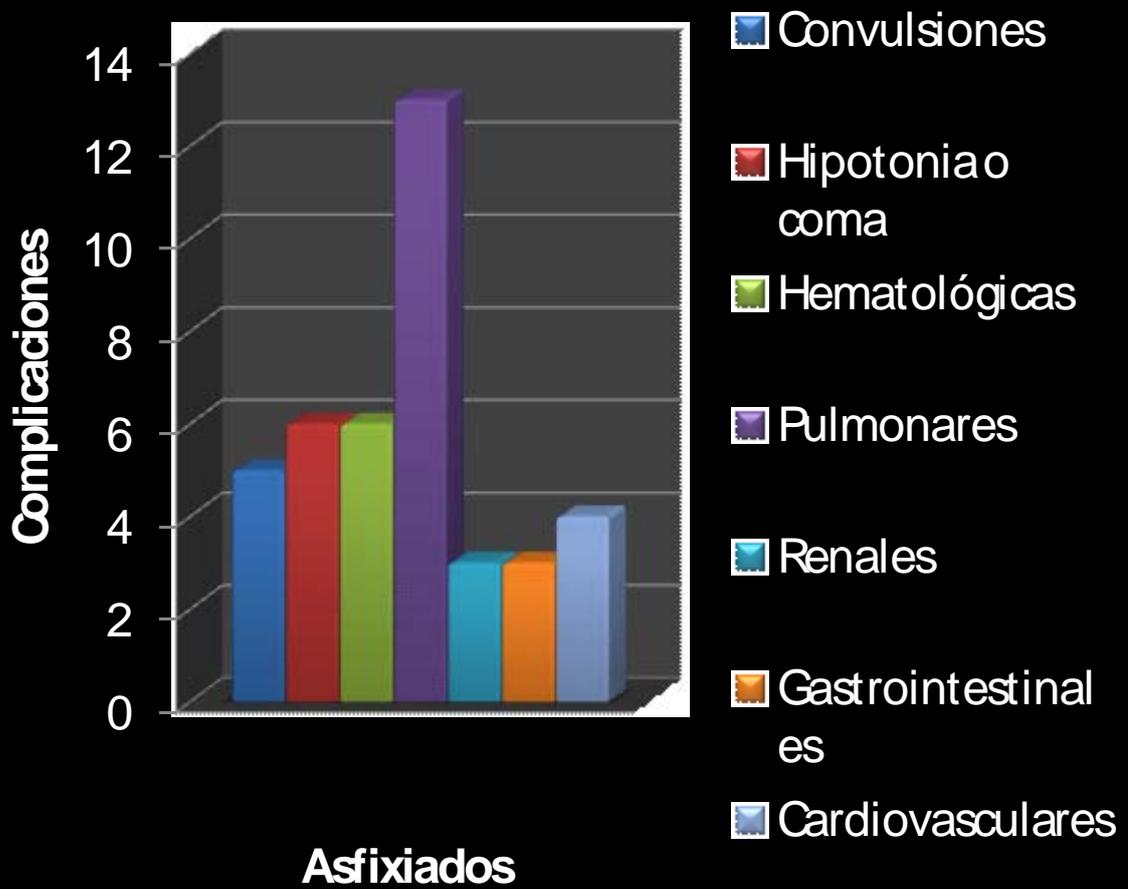
En el grupo de asfixiados el APGAR registrado al primer minuto de vida vario de 0 hasta 6 con media de 2.9, el APGAR calificado a los 5 minutos fue de 3 hasta 9 con promedio de 6.2; el 100% fueron embarazos con producto único; el 100% fue atendido por un reanimador capacitado, 17 (84%) requirió reanimación con ventilación con bolsa y máscara, 5 (13%) requirió masaje cardiaco, 8 (21%) se le realizó aspiración de meconio con cánula endotraqueal y 12 (31.5%) requirió intubación orotraqueal. (Gráfico2)

Gráfico 2



En ningún caso se utilizó medicamentos en la secuencia de reanimación; en el 100% de los casos el diagnóstico de asfixia fue clínico, 16 (42%) evolucionó sin complicaciones, 22 (58%) evolucionó con complicaciones: 13 (34.2%) fueron de tipo pulmonar, 6 (15.7%) fueron de tipo hematológico, 6 (15.7%) presentaron hipotonía o coma, 5 (13%) convulsiones, 4 (10.5%) fueron de tipo cardiovascular, 3 (7.8%) de tipo gastrointestinal y 3 (7.8%) de tipo renal. (Gráfico 3)

Gráfico 3



En el grupo de neonatos con antecedente de evento asfíctico se registro que a su egreso 25 (66%) se encontraba sin secuelas, en 8 (21%) se observaron secuelas de algún tipo y 5 (13%) recién nacidos fallecieron. (Gráfica 4)



La titulación de la enzima CPK MB mínima registrada fue de 30 U/L y la máxima 1353 U/L, con promedio de 180 U/L. (Tabla II)

Tabla II. Valores de CPK MB en recién nacidos con asfixia perinatal

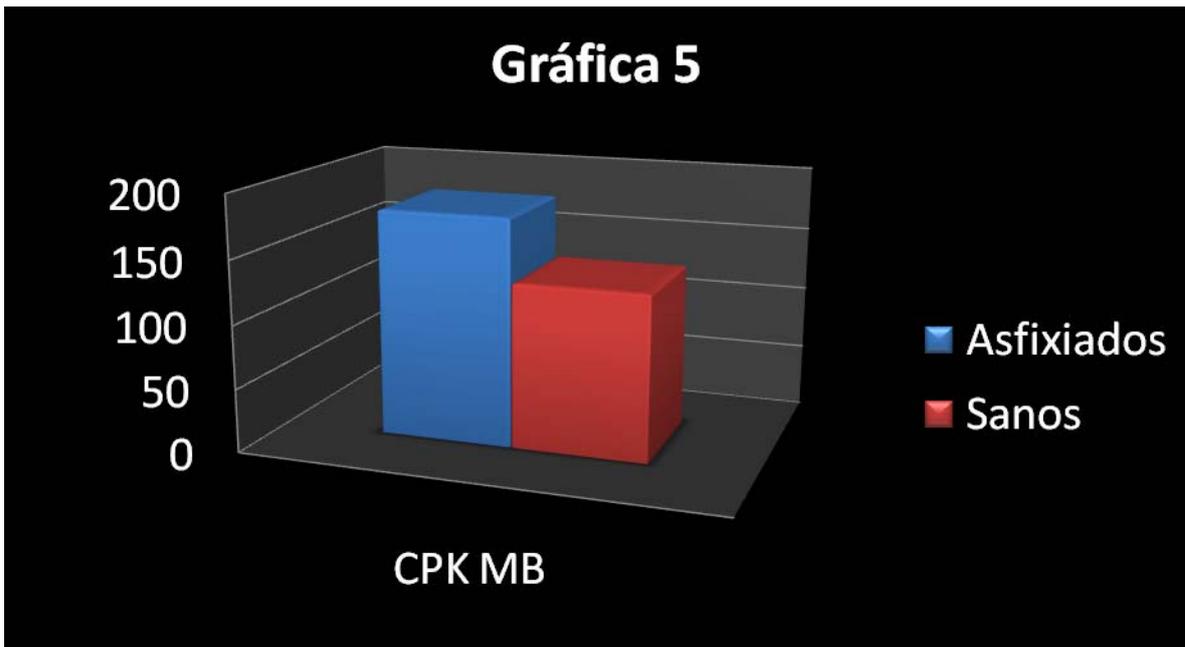
	CPK MB
Promedio	180
Mediana	95
DE	0.84
Máximo	1353
Mínimo	30

En el grupo de los sanos enviados a alojamiento conjunto: 31 (70%) fueron obtenidos vía vaginal, no se presento distocia alguna y 13 (30%) de ellos se obtuvieron vía cesárea; 26 (59%) fueron del sexo femenino y 18 (41%) del sexo masculino; el APGAR registrado al primer minuto de vida vario de 7 a 9 y a los 5 minutos de vida de 9 a 10, el numero de gesta fue desde primera hasta quinta con promedio de 2.3, el peso al nacimiento vario de 2,250 gramos hasta 4,250 gramos, la titulación de CPK MB mínima fue de 16 U/L, y máxima de 536 U/L con promedio de 131.

Al analizar la relación entre la CPK MB y las variables estudiadas encontramos que los valores de CPK MB se encontraron ligeramente más elevados en los pacientes con antecedentes de asfixia perinatal que en los sanos. (Tabla III/Gráfica 5)

Tabla III. Mediciones de CPK MB

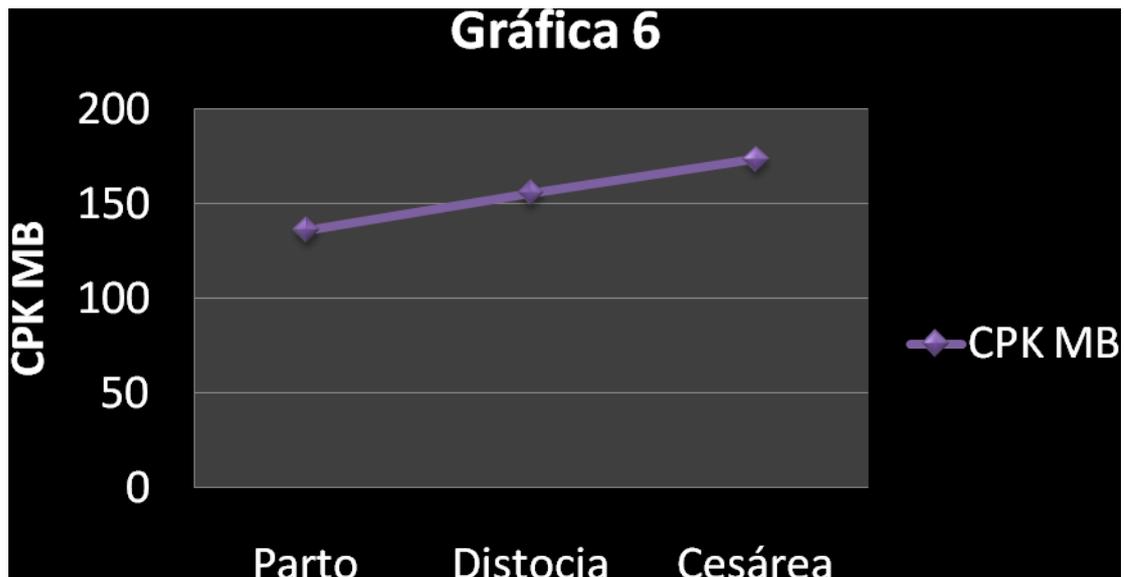
	SANOS	ASFIXIADOS
Promedio	130.5	180
Mediana	83	95
DE	0.85	0.84
Máximo	536	1353
Mínimo	16	25



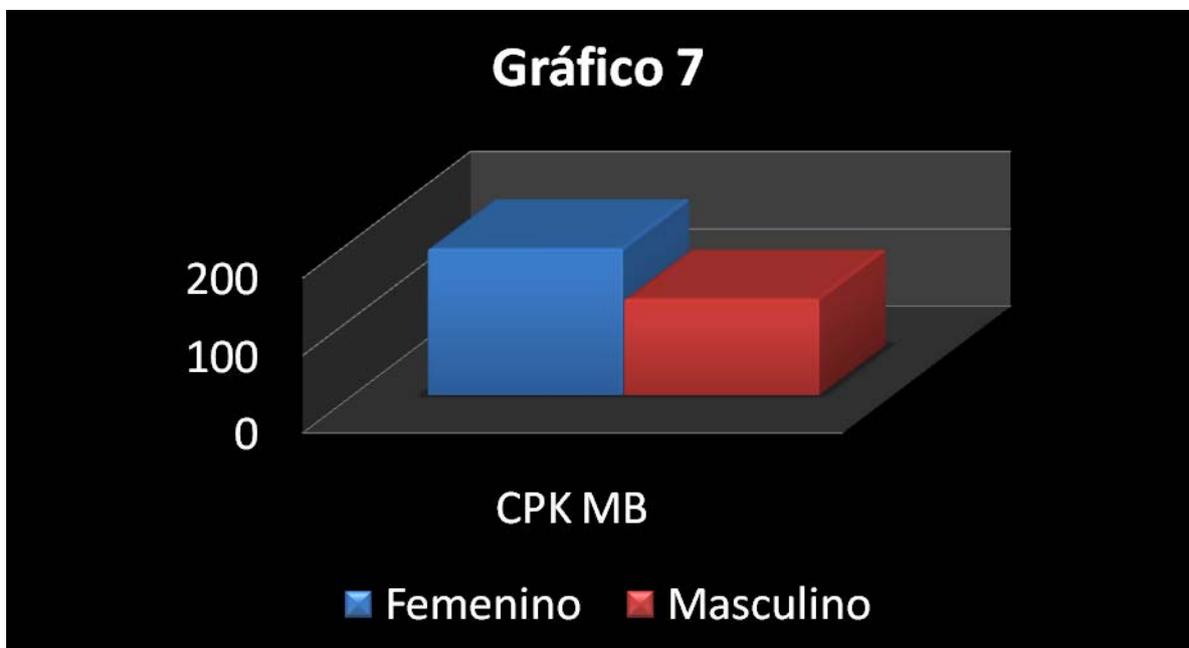
En cuanto a la vía de resolución encontramos que los valores de CPK MB eran más elevados en los que se obtuvieron por cesárea, siguiéndole los complicados con algún tipo de distocia, que en este caso se esperaba encontrarse un mayor aumento de CPK MB que otras vías de resolución, siendo los obtenidos vía vaginal los que menores rangos registraron. (Tabla IV/Gráfica 6).

Tabla IV. Mediciones de CPK MB

	PARTO	DISTOCIA	CESAREA
Promedio	136.38	155.98	173.63
Mediana	86	110	77
DE	1.41	0.05	0.075
Máxima	536	429	1353
Mínima	16	25	24

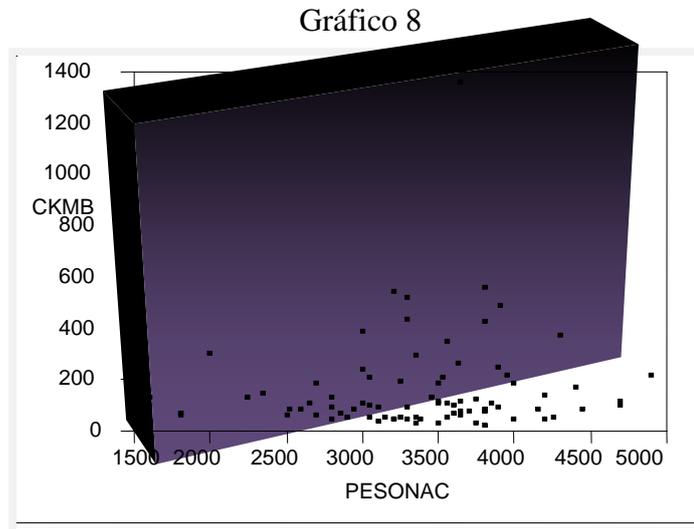


En este estudio se encontró que en relación con la cuantificación de CPK MB el sexo femenino registro un promedio total más elevado con 189.07 U/l que el sexo masculino con un promedio total de 124.2 U/l. (Gráfica 7)



En el análisis de resultados al correlacionar la variable de peso al nacimiento con la titulación de la CPK MB no mostro patrón alguno, ni significancia estadística.

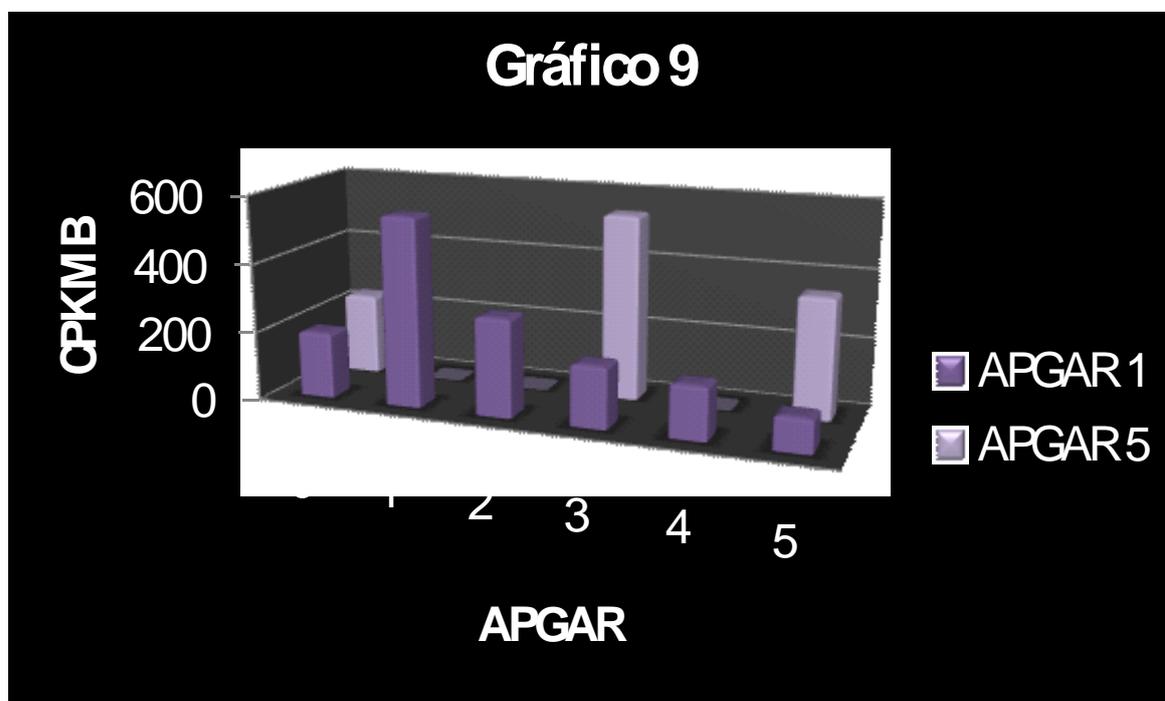
(Gráfico 8)



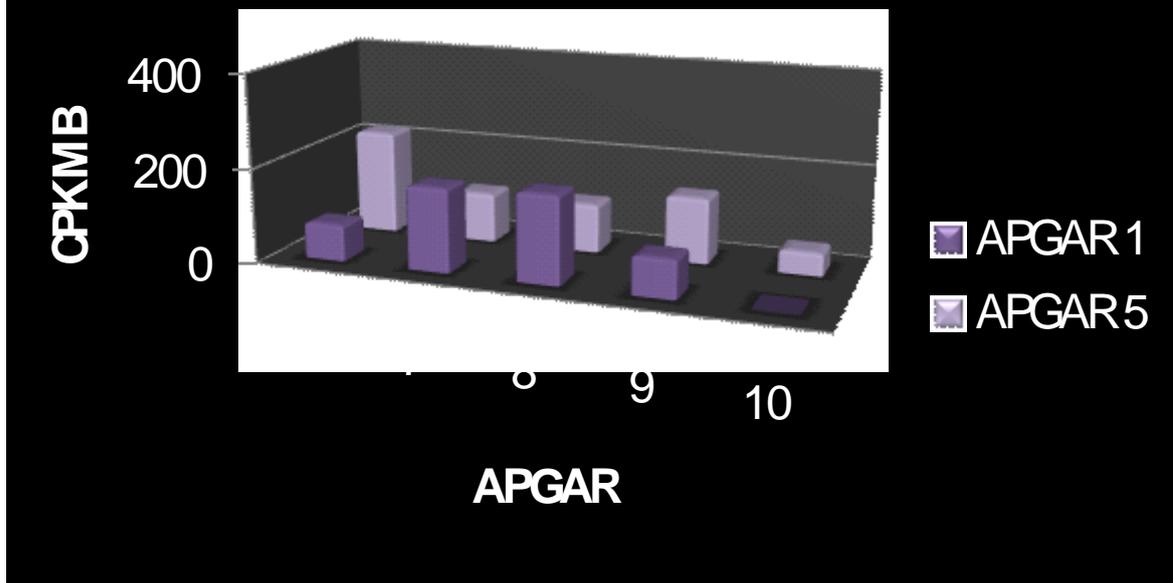
En relación al comportamiento de los niveles de CPK MB con APGAR al primer minuto de vida, encontramos que el promedio máximo registrado fue el calificado con APGAR de 1 con CPK MB de 553 U/L (1.2%), siguiéndole el calificado con APGAR 2 con promedio de 287.3U/L (6%), en tercer lugar con APGAR de 0 y promedio de 193.5 U/L (4.8%), en cuarto APGAR de 8 y promedio de 186.7 U/L (21%), en quinto APGAR de 3 y promedio de CPK MB de 179.6 U/L (10%) le sigue APGAR de 7 y promedio de 178 U/L (4.8%), APGAR de 4 y promedio de 154 U/L (12.1%), APGAR de 5 y promedio de 98.2 U/L (4.8%), APGAR de 9 y promedio de 82 U/L (28%) y el que menos elevación de CPK MB registro el calificado con APGAR de 6 al nacimiento y promedio de 77.7 U/L (7.3%). (Gráficas 9 y 10).

En cuanto a la relación encontrada entre CPK MB y el APGAR a los 5 minutos de vida el promedio máximo de titulación de enzima fue al calificado con APGAR de 3

y promedio de CPK MB de 542 U/L (3.6%), segundo lugar calificado de 5 y promedio de 352.2 U/L (3.6%), le sigue APGAR de 0 y promedio de 239 U/L (2.4%), APGAR de 6 y promedio de 222.2 U/L (6%), APGAR de 9 promedio de 140.1 U/L (48.7%), APGAR de 7, promedio de 105.8 U/L (19.5%), APGAR de 8 y promedio de 104.3 U/L (9.7%) y el que menos elevación de CPK MB registro APGAR de 10 y promedio de 48.8 U/L (6%). (Gráficas 9 y 10).



Gráfica 10



Al relacionar las variables CPK MB y número de gesta se encontró que para los productos obtenidos de la gesta I el valor de CPK MB fue el promedio máximo registrado con 184.4 U/L, coincidiendo en lo descrito por la literatura sobre considerar a la primigesta como factor de riesgo. Los productos de secundigestas tuvieron un promedio de CPK MB de 135.6 U/L, los productos de múltiparas registraron niveles de CPK MB con valores promedio de 96.9 U/L para los productos de tercera gesta, 168.4 U/L para los de cuarto embarazo y 163.5 U/L para la quinta gesta. (Gráfica 11 / Tabla V).



Tabla V. Medición de CPK MB

	Gesta I	Gesta II	Gesta III	Gesta IV	Gesta V
Promedio	184.4	135.6	96.9	168.4	163.5
Media	90	97	77	95	284
DE	0.26	0.29	0.01	0.12	0.01
Máximo	1353	536	297	512	284
Mínimo	25	24	26	16	43

DISCUSION

La asfixia perinatal puede provocar alteraciones graves en varios órganos, principalmente sistema nervioso y cardiaco. Se ha estudiado la correlación de diversos indicadores bioquímicos con la asfixia, así como su valor predictivo de daño miocárdico, pero los resultados no han sido del todo alentadores.

Si bien se constataron niveles elevados de CPK MB en los recién nacidos con asfixia, no se muestra resultado significativo al comparados con los recién nacidos sanos.

Al analizar las diferentes variables propuestas, se encontró que los niveles de CPK MB era más elevados en el sexo femenino y en los que presentaron un APGAR bajo a los 5 minutos de vida, pero sin llegar a presentar un valor estadístico importante.

La CPK MB no puede ser considerada cardioespecífica, no solamente al no obtener valores significantes de CPK MB en los diversos grados de asfixia, sino que al probar que hasta fenómenos normales en la vida del ser humano como " nacer ", que si bien es sabido implica una situación de estrés pueden producir movilización de esta enzima presentando una gran variabilidad en sus valores, confirmando la disparidad existente entre los eventos celulares y las manifestaciones clínicas y laboratoriales de la asfixia comúnmente consideradas.

Los resultados muestran que los valores de CPK MB tomados del cordón umbilical en etapa postnatal inmediata son más altos que en los niños más grandes y adultos.

La creatinfosfoquinasa es liberada durante el trauma muscular y trastornos miopáticos, así como también en el infarto de músculo cardíaco. Normalmente en los neonatos la CPK MB aumenta después del parto y cae a valores normales después de dos o tres días. Por la asociación entre aumento de CPK MB y trauma obstétrico, la

liberación de esta enzima en el período perinatal es atribuida a trauma muscular con o sin daño anóxico. En adultos la CPK MB es relativamente específica del tejido miocárdico; en recién nacidos en cambio, los resultados de diferentes estudios acerca de su utilidad no son uniformes y aunque la mayoría reportan elevación de dichas enzimas en particular CPK MB, la mayor parte de los estudios realizados hasta la fecha no han logrado demostrar que estos datos sean estadísticamente significativos. Existen fuertes argumentos contra el uso de la creatininfosfoquinasa isoenzima MB como un indicador de daño miocárdico en el neonato, pues en este, diferente que en el adulto, existen cantidades significativas de CPK MB en el músculo esquelético y que esta isoenzima no llega a ser específica del tejido miocárdico hasta después de los cuatro años.

En este estudio se encontró que durante las primeras 24 horas hubo elevación de CPK MB en los recién nacidos asfixiados así como tiende a elevarse en los recién nacidos sanos sin antecedentes de asfixia y enviados a alojamiento conjunto, demostrando que no solo es de poca utilidad diagnóstica de miocardiopatía hipóxico isquémica si no que no es confiable y mucho menos específica de necrosis del músculo cardíaco ya que también se eleva importantemente en pacientes sanos con el simple hecho de haber nacido.

Con lo anterior podemos afirmar que en el neonato, hasta que no surjan otras pruebas bioquímicas más específicas, sigue siendo el electrocardiograma convencional el método más inocuo barato y eficaz para el abordaje diagnóstico de estos pacientes, y no la implementación de pruebas bioquímicas costosas y molestas por las venopunciones necesarias para la obtención de muestras. Cobrando importancia para el adecuado diagnóstico y manejo de la patología, la familiarización del personal médico

con el electrocardiograma del neonato en lugar de las pruebas bioquímicas disponibles hasta la fecha.

CONCLUSIONES

1. Los valores de CPK MB obtenidos en los recién nacidos sanos y en los que tuvieron antecedentes de asfixia perinatal fueron muy similares.
2. Fenómenos naturales de la vida como nacer elevan los niveles de CPK MB.
3. Los valores de CPK MB tomados del cordón umbilical en etapa postnatal inmediata son más altos que en los niños más grandes y adultos.
4. La CPK MB no puede ser considerada cardiospecífica, así como tampoco predictiva de necrosis miocárdica.
5. La elevación de la CPK MB no se relaciona con la severidad de la asfixia perinatal.

ANEXOS

1. INSTITUCION _____	2. DELEGACION O JURISDICCION SANITARIA _____ Nombre Número
3. NOMBRE _____ Registro _____	4. FECHA DE NACIMIENTO ____/____/____ Día Mes Año
5. PRODUCTO(S) A. Unico B. Gemelar o más	6. SEXO A. Femenino B. Masculino
7. APGAR ____/____ 1 min 5 min	8. ATENDIDO POR REANIMADOR ____/____ Si No
9. MEDICAMENTOS A. Adrenalina B. Bicarbonato C. Naloxona D. Expansor	10. DX DE HIPOXIA/ASFIXIA Clínico Gasométrico
11. CONDICION AL EGRESO A. Sin complicaciones B. Con complicaciones C. Muertos	
12. LOCALIDAD Y MUNICIPIO _____	13. HOSPITAL O UNIDAD DE SALUD _____
14. HORA DE NACIMIENTO _____	15. VIA DE RESOLUCION DE EMBARAZO A. Vaginal B. Distócico _____ C. Cesárea
16. PESO AL NACER _____	17. EDAD GESTACIONAL _____
18. TIPO DE REANIMACION A. Ventilación con bolsa y máscara B. Masaje cardíaco	C. Aspiración de meconio Con cánula orotraqueal D. Intubación orotraqueal
19. EVOLUCION DEL NEONATO A. Sin complicaciones B. Con complicaciones	20. 1. Cardiovascular 2. Gastrointestinal 3. Hematológica 4. Pulmonar 5. Renal 6. Convulsiones 7. Coma o hipotonía

BIBLIOGRAFIA

1. Murguía de Sierra, MT. Lozano, R. Santos, JI. 2005. Mortalidad perinatal por asfixia en México: problema prioritario de salud pública por resolver. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 62, (5): 375-383
2. Gesmar Volga H. Herdy, Vânia Glória S. Lopes, Maria Luiza S. Aragão, Carlos Alberto M. Pinto, Plínio A. Tavares Jr., Fabiano B. Azeredo, Pablo M. C. Nascimento Asfixia Perinatal e Problemas Cardíacos. 1998. Arq Bras Cardiol, 71, (2): 121-126
3. Berlioz-Pastor, JA. Aguilera-Hernández, GE. Dala-Sierra, E. 1997. Utilidad de la titulación de la enzima creatinfosfokinasa fracción MB en el diagnostico de miocardiopatía hipoxico-isquémica neonatal. Rev med Post UNAH 2 (1) :50-57
4. I. Barberi á M. P. CalabroÁ á S. Cordaro á E. Gitto á A. Sottile á D. Prudente G. Bertuccio á S. Consolo. 1999. Myocardial ischaemia in neonates with perinatal asphyxia Electrocardiographic, echocardiographic and enzymatic correlations Eur J Pediatr 158: 742±747

5. López Herrera, JF. Lima Dávila, GM, Rosales Blasio, ML. 2000. Miocardiopatía hipóxico isquémica. Hallazgos histopatológicos en 23 neonatos, Rev mexicana de Pediatría, 67, (6): 259-265.
6. Hernances Arriaga, JL. Ballesteros Trujillo, A. Cortés Gallo, G. 1996. Seguimiento a un año de recién nacidos a término con asfixia perinatal grave. Evaluación de factores prenatales posiblemente relacionados con secuelas neurológicas. Bol Med Hosp Inf Mex. 53 (1):17-20.
7. Thompson-Chagoyan, O. Escobedo, E. García, JL. 1992. Repercusión multisistémica en el recién nacido a término con asfixia perinatal. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 49:225-230.
8. Mesa Riquelme, L. 1995. Certezas e incertidumbres en la asfixia perinatal. Rev Cubana Obstet Ginecol, 21(1)
9. NORMA Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002
10. Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics and Committee on Use and Abuse of the Apgar Score Pediatrics 1996. PEDIATRICS. 98 (1):141-142

11. Cornette, L. Levene, ML. 2001. Post -Resuscitative management of the asphyxiated term and preterm infant. *Seminars Neonatol* 6: 271-282.

12. Rowe, R. Hoffinan, T. 1972. Transient myocardial ischemia of the newborn infant: A form of severe cardiorespiratory distress in MI term infant. *J. Pediatr* 81; 243-250.

13. W. Ludvigsen, C. Muus, C. Meyer, I. Haven, M. 1986 Creatine Kinase Variant Type I in Children with Anoxic Insult. Clin. Chem, 32 (4): 689-691
14. Fonseca R, Mendieta E, Mir R, Céspedes E, Martínez C, Caballero Bareiro C. 2004. Estudio comparativo del dosaje de CK total, CK mb Y ácido láctico en recién nacidos con asfixia perinatal versus recién nacidos sanos. Órgano Oficial de la Sociedad Paraguaya de Pediatría. 31 (2).
15. Jedeikin, R. K. Makela, S. T. Shennan, A. D. Rowe, R. Ellis G. 1982. Creatine Kinase Isoenzymes in Serum from Cord Blood and the Blood of Healthy Full-Term Infants during the First Three Postnatal Days. Clin. Chem. 28(2)
16. A García-Alix Pérez. 2005. Estado fetal no tranquilizador, asfixia perinatal y encefalopatía neonatal. An Pediatr (Barc) 63: 1 – 4
17. Santos JG. Gallego F. Imaz R., Martínez R. 2004. Mortalidad neonatal del Hospital Universitario de Valladolid(HUV) en la década de los noventa, BOL PEDIATR 2004; 44: 113-119
18. Rojas, MS. 1998. Recién nacidos con asfixia recuperada, manejados en forma conservadora. Estudio prospectivo en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. (Marzo-Septiembre 1997).
19. Sánchez, N. 1998. Trastornos metabólicos del recién nacido de término asfixiado. Experiencia del HIES (Marzo-Septiembre 1997).
20. Lanfranchi, M. García, F. Sandia A. 2004. Identificación de falsos positivos de

21. Bancalari M, A. Otero V, C. Bello R, P. Soto G, G. Pandolfi B, E. León A, L. 1991. Daño miocárdico secundario a asfixia neonatal grave, Rev. Chil. Pediatr 62 (4): 232-237.
22. Brandan, N. Luponio, A. Centurion, MA. Golobisky, V. Enzimas para el diagnóstico clínico, Cátedra de Bioquímica, Facultad de Medicina U.N.N.E.:1-6.
23. van Handel, M. Swaab, H. S, de Vries, L. J, Jongmans M. 2007. Long-term cognitive and behavioral consequences of neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia: a review Eur J Pediatr. 166(7): 645–654.
24. W. Wu, Y. H, Backstrand, H. Zhao, S. Fullerton, H. Johnston, C. 2004. Declining Diagnosis of Birth Asphyxia in California: 1991–2000. PEDIATRICS 114 (6)