



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD  
DEL NIÑO "DR. RODOLFO NIETO PADRÓN"  
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO**

---

---

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA  
EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TÍTULO:**

**CREATINFOSFOQUINASA SERICA Y ENCEFALOPATIA  
HIPOXICO ISQUEMICA EN RECIEN NACIDOS  
ASFIXIADOS EN EL HOSPITAL RAE DEL NIÑO "DR.  
RODOLFO NIETO PADRON" 2015 - MARZO 2018**

**ALUMNO:**

**RICKY ALBERTO GONZALEZ JIMENEZ**

**DIRECTOR (ES):**

**DRA. IRIS SELENE QUIJANO MENDEZ  
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



**Villahermosa, Tabasco. Julio de 2018**



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL REGIONA DE ALTA ESPECIALIDA DEL NIÑO  
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”  
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO**

---

---

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA  
EN  
PEDIATRÍA MÉDICA**

**TITULO:**

**CREATINFOSFOQUINASA SERICA Y ENCEFALOPATIA  
HIPOXICO ISQUEMICA EN RECIEN NACIDOS  
ASFIXIADOS EN EL HOSPITAL RAE DEL NIÑO “DR.  
RODOLFO NIETO PADRON” 2015 - MARZO 2018**

**ALUMNO:**

**RICKY ALBERTO GONZALEZ JIMENEZ**

**DIRECTOR (ES):**

**DRA. IRIS SELENE QUIJANO MENDEZ  
DR MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a  
difundir en formato electrónico e impreso el contenido de  
mi trabajo recepcional.

NOMBRE: RICKY ALBERTO GONZALEZ JIMENEZ

FECHA: Julio de 2018



**Villahermosa, Tabasco. Julio de 2018**

## AGRADECIMIENTOS

Dios, tu amor y tu bondad no tienen fin me permite sonreír ante todos mis logros que son resultado de ayuda y cuando caigo y me pones a prueba aprendo de mis errores y me doy cuenta de que los pones enfrente mío para que mejore como ser humano y crezca de diversas maneras.

A mi madre por haberme forjado como la persona que soy, todos mis logros te los debo a ti, siempre me motivaste a alcanzar mis metas y sueños.

El apoyo incondicional de mis hermanos, que siempre están para aconsejarme y ayudarme

A mi amada esposa por su sacrificio y esfuerzo, por ayudarme para nuestro futuro y creer en mi capacidad, juntos en los buenos y malos momentos, dándome siempre la mejor de las sonrisas cada mañana que me motivaba a continuar.

Gracias de corazón, a mis tutores de tesis, Dra. Iris Selene Quijano Méndez, Dr. Borbolla por su paciencia, dedicación y criterio. Han facilitado lo difícil, ha sido un privilegio contar con su guía y ayuda.

Gracias a todas las personas de este hospital por su atención y amabilidad en todo lo referente a mi tesis.

## INDICE

<b>I</b>	<b>RESUMEN</b>	4
<b>II</b>	<b>ANTECEDENTES</b>	5
<b>III</b>	<b>MARCO TEORICO</b>	10
<b>IV</b>	<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	24
<b>V</b>	<b>JUSTIFICACION</b>	26
<b>VI</b>	<b>OBJETIVOS</b>	28
	a. Objetivo general	28
	b. Objetivos específicos	28
<b>VII</b>	<b>HIPOTESIS</b>	29
<b>VIII</b>	<b>METODOLOGIA</b>	30
	a. Diseño del estudio.	30
	b. Unidad de observación.	30
	c. Universo de Trabajo.	30
	d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.	30
	e. Definición de variables y operacionalización de las variables.	31
	f. Estrategia de trabajo clínico	32
	g. Criterios de inclusión.	32
	h. Criterios de exclusión	32
	i. Criterios de eliminación	33
	j. Métodos de recolección y base de datos	33
	k. Análisis estadístico	33
	l. Consideraciones éticas	34
<b>IX</b>	<b>RESULTADOS</b>	35
<b>X</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	44
<b>XI</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	48
<b>XII</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	50
<b>XIII</b>	<b>ORGANIZACIÓN</b>	52
<b>XIV</b>	<b>EXTENSION</b>	53
<b>XV</b>	<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	54

## I. RESUMEN

Objetivo: Identificar la relación entre creatinfosfokinasa sérica y encefalopatía hipóxico isquémica en recién nacidos asfixiados en el Hospital RAE DEL Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” 2015 - MARZO 2018

Pacientes y métodos: Se trató de un estudio retrospectivo, transversal y analítico en el que se analizaron 74 expedientes de neonatos de termino hospitalizados durante el año 2015 y marzo 2018, con el diagnostico de asfixia al nacimiento no especificada y encefalopatía hipóxico-isquémica, se determinó la relación de los niveles de CK sérica total y el grado de encefalopatía.

Resultados: cifras altas de CK, arriba de la percentil 50, 4352 U/L existe relación con la encefalopatía hipóxico isquémica severa. La prueba de Kruskal Wallis utilizada para los estudios de gabinete y su relación con el grado de encefalopatía, cifras altas de creatinfosfoquinasa se relacionan con las alteraciones en tomografía de cráneo, las cuales van de edema leve, moderado y severo y en algunos casos hemorragia, así pues con un nivel de Sig asintótica (nivel de significancia) de 0.030 y un resultado de 4.687 en la prueba de Chi-cuadrada.

Conclusiones: El uso de la determinación de creatinfosfoquinasa sérica total en los pacientes asfixiados con encefalopatía hipóxico-isquémica, se justifica con cifras séricas elevadas de CK, utilizando la cifra determinada en este estudio de 4352U/L, esto para inferir un grado severo de encefalopatía.

Palabras clave: Encefalopatía hipóxico-isquémica, creatinfosfoquinasa, asfixia neonatal.

## II. ANTECEDENTES

La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos establecieron desde 1996 que para considerar el diagnóstico de Asfixia Neonatal se considera, acidosis metabólica con pH menor a 7.00 en sangre de cordón umbilical, puntaje de Apgar menor o igual de 3 a los 5 minutos y alteraciones neurológicas y/o Falla orgánica múltiple, cuando esto no se cumple y se documenta eventos de asfixia en el neonato, el CIE-10 define a esto como asfixia del nacimiento no especificada. Se ha estimado que a nivel mundial entre el 0.2 y 0.4% de los recién nacidos presenta algún grado de asfixia <sup>1</sup>.

Según la Organización Mundial de la salud, la mortalidad de neonatos ha descendido de 4,6 millones en 1990 a 3,3 millones en 2009, y el ritmo de descenso ha sido algo más rápido a partir del año 2000, De los fallecimientos en niños menores de cinco años, los recién nacidos ocupan el 45% de estos, durante la primera semana después del nacimiento se produce el 75% de las muertes y de éstos entre el 25% y el 45% en las primeras 24 horas de vida<sup>2</sup>. Tres son las causas que explican las tres cuartas partes de la mortalidad neonatal en el mundo: partos prematuros (29%), asfixia (23%) e infecciones graves tales como sepsis y neumonía (25%).

En México en el 2003 se registraron 2, 271,700 nacimientos y 20, 806 defunciones neonatales; la principal causa de muerte en el periodo neonatal fue asfixia con 10, 277 decesos, lo que representa el 49.4% del total de las defunciones. Para lograr disminuir la mortalidad infantil es indispensable crear estrategias para prevenir la

asfixia en el periodo perinatal, mediante la identificación y tratamiento oportuno de las condiciones que afectan el bienestar fetal<sup>1</sup>.

La asfixia representa una de las principales causas de muerte en el periodo neonatal, la Organización Mundial de la Salud ha estimado que más de un millón de recién nacidos sobreviven a la asfixia, mismos que presentan secuelas como: parálisis cerebral infantil, problemas de aprendizaje y problemas del desarrollo físico y mental.

En la mayoría de los países no existen estadísticas certeras sobre la magnitud del problema de asfixia neonatal, aunque ésta representa una de las principales causas de muerte en el periodo neonatal. La mayoría de los eventos de hipoxia se presentan en la etapa fetal. Aproximadamente el 5% ocurre antes del inicio del trabajo de parto, 85% durante el parto y el 10% restante durante el período neonatal.

La encefalopatía hipoxico-isquémica es la lesión producida al encéfalo por uno o varios eventos de asfixia ocurridos en un recién nacido con edad gestacional  $\geq 35$  semanas, la cual, no puede ser explicada por otra causa. La asfixia puede ocurrir antes, durante y después del nacimiento, se manifiesta principalmente con dificultad para iniciar o mantener la respiración, alteraciones del estado de conciencia, convulsiones, depresión del tono muscular y disminución de reflejos<sup>2</sup>.

La mayoría de los eventos de hipoxia se presentan en la etapa fetal. Aproximadamente el 5% ocurre antes del inicio del trabajo de parto, 85% durante el parto y el 10% restante durante el período neonatal.



La incidencia de la encefalopatía hipoxico-isquémica varía con la desigualdad socioeconómica entre los diferentes países, en países desarrollados la incidencia se encuentra entre 1 y 8 por cada 1000 nacidos vivos y en países subdesarrollados alcanza 26 por cada 1000 nacidos vivos, hasta el 60 % de los recién nacidos con Encefalopatía Hipoxico-isquémica mueren y el 25 % de los sobrevivientes quedan con alguna discapacidad significativa<sup>2</sup>.

Según la escala de Sarnat, en el grado I de EHI, 98% o más tendrá un resultado neurológico normal con <1% de mortalidad. Grado II EHI, 20% a 37% muere, en el caso de EHI grado III, del 50% al 89% de los pacientes mueren y todos tienen manifestaciones neurológicas anormales<sup>21</sup>.

En México no se cuenta con estudios epidemiológicos robustos que den cuenta de la frecuencia y gravedad con la que se presenta la encefalopatía hipoxico-isquémica.

En Tabasco la epidemiología de la asfixia al nacimiento y la encefalopatía hipoxico-isquémica no está clara, sin embargo con datos de archivo clínico, en el Hospital Regional de Alta especialidad del Niño "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" ingresa de 250 a 300 neonatos al año, esto en los últimos 5 años, de los cuales el 50% aproximadamente ingresan con algún evento asfíctico, con lo que se engloba en el diagnóstico de Asfixia al nacimiento no especificada. Aproximadamente un 30% del total de los recién nacidos ingresados en la institución lo hacen diagnosticados con algún grado de encefalopatía hipoxico-isquémica. Es necesario realizar investigaciones formales sobre el aspecto epidemiológico, que dé cuenta de la realidad de esta enfermedad en nuestro país.

La disponibilidad de marcadores de daño neurológico puede ser muy importante para apuntar a la terapia, evaluar la respuesta al tratamiento, y predecir el desarrollo neurológico resultados. Por lo tanto, muchos biomarcadores del cerebro lesión han sido investigados en los últimos años <sup>2,3</sup>.

El diagnóstico de encefalopatía hipoxico-isquémica depende de la observación de signos clínicos y en conjunto con la tomografía computarizada, resonancia magnética, ultrasonido y electroencefalograma. Sin embargo, estos exámenes tienen limitaciones en su eficacia para realizar el diagnóstico temprano.

Los biomarcadores en la circulación sanguínea son factores bioquímicos liberados por tejidos u órganos específicos, los niveles de expresión reflejan un estado fisiológico o patológico específico de los tejidos y órganos. La detección precisa de biomarcadores de fluidos corporales en la encefalopatía hipoxico-isquémica en el recién nacido es importante, ya que permitirá realizar acciones para disminuir la morbilidad, mortalidad y el grado de discapacidad. Además, el biomarcador podrá evaluar la efectividad de la hipotermia terapéutica, y eventualmente la actividad de las células madre, factor de nutrición neural y fármacos neuroprotectores <sup>2,3</sup>.

Recientemente, se han encontrado algunos biomarcadores que podrían complementar el diagnóstico y ayudarán a establecer el pronóstico de la Encefalopatía Hipoxico-Isquémica. Actualmente, no hay un único marcador que pueda diagnosticar la enfermedad con cien por ciento de certeza. Los marcadores LDH y CK-BB, S-100 $\beta$  <sup>4</sup>.

En la actualidad los biomarcadores estudiados para detectar lesión cerebral en recién nacidos, tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo, biomarcadores relacionados a lesión de Tejido Nervioso, S100 $\beta$ , Enolasa Neuronal específica NSE<sub>5</sub>.

Biomarcadores relacionados a lesión vascular cerebral y Barrera Hematoencefálica, Factor de crecimiento vascular endotelial. Biomarcadores relacionados a Estrés Oxidativo, superóxido dismutasa, factor de Necrosis Tumoral alfa TNF- $\alpha$ . Biomarcadores relacionados a inflamación, TNF $\alpha$ , Interleucinas <sub>6</sub>.

Biomarcadores relacionados a metabolismo (DHL, CK-BB, Glutamato y lactato. En el Hospital Regional de Alta especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” no se cuenta con algún biomarcador aceptado en la literatura mundial, el paraclínico utilizado como alternativa es la creatinfosfoquinasa sérica total, la creatinfosfoquinasa es una enzima que se encuentra en concentraciones elevadas en el tejido muscular tanto esquelético como cardíaco y en menor concentración en otros tejidos. Se puede dividir en tres isoenzimas: MM, MB, y BB<sub>6</sub>.

En la institución no se cuentan con dichas isoenzimas por lo que la creatinfosfoquinasa sérica total es la utilizada como marcador de asfixia neonatal, sin ser un marcador específico de asfixia al nacimiento y más específicamente de encefalopatía hipoxico-isquémica.

No es posible recomendar el uso rutinario de los biomarcadores para el diagnóstico de Encefalopatía Hipoxico-Isquémica, debido al estado que aún tienen los estudios. Deberán mostrar sensibilidad y especificidad adecuadas para poder ser pilares en la toma de decisiones<sub>7</sub>.

### III. MARCO TEORICO

La asfixia perinatal se puede definir como la agresión producida al feto o al recién nacido por la falta de oxígeno y/o la falta de una perfusión tisular adecuada. La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos establecieron desde 1996 que para considerar el diagnóstico de Asfixia Neonatal se deben cumplir las siguientes condiciones: acidosis metabólica con pH menor a 7.00 en sangre de cordón umbilical, puntaje de Apgar menor o igual de 3 a los 5 minutos y alteraciones neurológicas y/o Falla orgánica múltiple<sup>8</sup>.

En recién nacidos a término, la asfixia puede ocurrir en el útero y durante el trabajo de parto y el parto como resultado de problemas intercambio de oxígeno placentario<sup>9</sup>. Factores de riesgo preconceptionales para la asfixia son edad materna  $\geq 35$  años, antecedentes familiares de convulsiones o enfermedades neurológicas. Los factores de riesgo anteparto incluyen los trastornos protrombóticos y proinflamatorios, enfermedad tiroidea materna, preeclampsia, gestación múltiple, anomalías cromosómicas, malformaciones congénitas, restricción del crecimiento intrauterino, traumatismo, presentación de nalgas y hemorragia anteparto<sup>9,10</sup>.

Los factores de riesgo intraparto para la asfixia, frecuencia cardíaca fetal anormal durante el trabajo de parto, corioamnioitis, meconio espeso, anestesia general, parto por cesárea de emergencia, desprendimiento de la placenta, prolapso del cordón umbilical, ruptura uterina, paro cardíaco<sup>11</sup>.

Los datos clínicos que sugieren que un recién nacido estuvo expuesto a uno o varios eventos de asfixia son: Dificultad para iniciar y mantener la respiración, depresión del tono muscular y/o reflejos, alteración del estado de alerta, crisis convulsivas, intolerancia a la vía oral, sangrado de tubo digestivo, sangrado pulmonar, hipotensión, todo esto siempre y cuando no exista otra causa justificable evidente <sup>11</sup>.

Las manifestaciones clínicas de asfixia en el recién nacido pueden presentarse de forma temprana o tardía, según la gravedad del evento asfíctico; Aparición temprana: Dificultad para iniciar y mantener la respiración, depresión del tono muscular y/o reflejos, alteraciones de la perfusión. Aparición tardía: alteración del estado de alerta, crisis convulsivas, intolerancia a la vía oral, hipotensión, alteraciones del ritmo cardiaco. Aparición tardía: sangrado de tubo digestivo, sangrado pulmonar, retraso en la primera micción, oligouria y poliuria<sup>12</sup>.

Un evento hipóxico, el feto o neonato presenta inicialmente taquicardia e hipertensión, pero a los pocos segundos cae en bradicardia e hipotensión con redistribución del flujo a órganos vitales. La isquemia tisular acentúa la hipoxia y las células usan metabolismo anaerobio produciendo acidosis metabólica <sup>12</sup>.

Encefalopatía hipoxico-isquémica. La falta de energía en las neuronas causa disfunción de las bombas iónicas por lo que se altera la composición electrolítica de la célula. Esto eleva el umbral de despolarización que libera aminoácidos excitatorios que a su vez abren canales de calcio y otros cationes. El calcio

intracelular activa proteasas, endonucleasas y fosfolipasas que llevan a daño y muerte celular causando inflamación que a su vez aumenta el daño celular <sup>12</sup>.

El daño celular reduce los antioxidantes disponibles, por lo que los radicales de oxígeno infligen más daño. Hay varios mecanismos fisiopatológicos que explican la EHI, todos ellos ligados entre sí <sup>12</sup>: Excitotoxicidad, acumulación intracelular de calcio, radicales libres, óxido nítrico, citosinas, apoptosis.

*Excitotoxicidad:* El glutamato es el aminoácido excitatorio más abundante, es recaptado por la membrana presináptica o por las células de la glía y aumenta cuando falla en la recaptación y la despolarización: lo que estimula los receptores que abren los canales de sodio y de calcio <sup>13</sup>.

*Calcio intracelular.* Por excitotoxicidad el calcio se acumula en las células al activar los receptores del factor activador plaquetario y libera el calcio mitocondrial y el retículo endoplásmico debido a la falla de la fosforilación oxidativa.

El calcio activa las fosfolipasas, la óxido nítrico sintetasa, proteasas y endonucleasas. Estas dos últimas destruyen, respectivamente el citoesqueleto y el ADN celular <sup>13</sup>.

*Radicales libres.* Por el daño celular ocasionado por la hipoxia disminuyen las enzimas antioxidantes: superóxido dismutasa y catalasa, por lo que su ausencia en la reperfusión no evita el daño al ADN y de la membrana celular, causando los radicales libres <sup>13</sup>.

*Óxido nítrico.* El óxido nítrico actúa como vasodilatador y neurotransmisor. Es sintetizado por el óxido nítrico sintetasa que se ve activada por la presencia de hipoxia, citosinas, endotoxinas y calcio. Con el ON y los radicales libres se forman los radicales de óxido nítrico que dañan más la membrana celular <sup>13</sup>.

*Citosinas.* Son calificadas unas como proinflamatorias (IL-1b, TNF $\alpha$ , IL-6, IL-8) y otras como antiinflamatorias (IL-4, IL-10, TGF $\alpha$ ). La glía produce citosinas ante el daño causado a la estructura general del SNC por la EHI <sup>13</sup>.

*Lípidos bioactivos.* Estos lípidos incluyen los derivados del ácido araquidónico leucotrienos y tromboxanos, prostaglandinas y el factor activador plaquetario. Tienen funciones de señalización, sinápticas y de regulación transcripcional.

*Apoptosis.* Después del daño que ocasiona la isquemia y la reperfusión, las células circundantes al área de necrosis pasan por un proceso de muerte celular programada. La apoptosis es un hecho natural en el cerebro y es indispensable para su correcto desarrollo, pero éste se incrementa de manera dramática en la EHI. La apoptosis ocurre en forma más lenta que la necrosis y la EHI es inducida por radicales de oxígeno <sup>13</sup>.

Acidosis metabólica; pH igual o menor a 7.00. Exceso de base inferior a -10  
Puntaje de Apgar 0-3 después de los 5 minutos. Alteraciones neurológicas y/o  
Falla orgánica multisistémica (Sistema nervioso central, Renal, Pulmonar, Cardiovascular, Gastrointestinal, Hepático y Hematológico) <sup>14</sup>.

Para documentar el diagnóstico de asfixia se requiere: Medir niveles de pH al nacimiento, preferentemente de sangre del cordón umbilical, por medio de gasometría. Realizar evaluación del Apgar en forma correcta. Identificar los signos de daño neurológico en forma temprana. Identificar la presencia de falla orgánica múltiple.

La acidosis metabólica en el recién nacido se asocia con mayor morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal. La acidosis metabólica secundaria a asfixia generalmente se presenta durante los primeros 30 minutos de vida. La gasometría deberá reportar los siguientes valores para considerar acidosis metabólica: pH menor de 7, exceso de base igual o menor de 10 mmol/L <sup>14</sup>.

La acidosis metabólica secundaria a asfixia generalmente se presenta durante los primeros 30 minutos de vida. El equilibrio ácido-base se estabiliza al redistribuir la perfusión tisular. En el recién nacido la presencia de acidosis metabólica en sangre arterial durante la primera hora de vida se ha relacionado con encefalopatía hipóxico-isquémica <sup>14</sup>. Para sustentar el diagnóstico de asfixia neonatal, la gasometría debe cumplir los siguientes requisitos: Muestra sea tomada: de cordón umbilical inmediatamente después del nacimiento, muestra arterial o capilar dentro de los 30 minutos posteriores al nacimiento. El lactato es un indicador de hipoxia tisular en el periodo neonatal temprano <sup>14</sup>.

La puntuación de Apgar describe la condición del recién nacido inmediatamente después del nacimiento.

Correctamente aplicado sirve como herramienta estandarizada para evaluación del recién nacido en los minutos posteriores al nacimiento. Sirve para conocer como fue la transición de la etapa fetal a la neonatal.



Una puntuación de Apgar entre 0 y 3 a los 5 minutos se relaciona mayor mortalidad neonatal. La puntuación de Apgar sola no predice daño neurológico tardío <sup>14</sup>. La puntuación de Apgar se ve afectada por: Edad gestacional, uso de medicamentos por la madre, por la reanimación. Por la condición cardiorrespiratoria y neurológica.

Puntuaciones bajas de Apgar al minuto y a los cinco minutos por sí solas no son concluyentes de evento hipóxico agudo intraparto <sup>14</sup>.

Se considera falla orgánica múltiple cuando dos o más órganos y sistemas incluyendo el sistema nervioso presentan alteraciones secundarias a la respuesta inflamatoria sistémica producida por asfixia, generalmente se presenta en los primeros cinco días de vida.

Los aparatos y sistemas que son afectados más frecuentemente por la asfixia son: Neurológico, el daño se presenta como encefalopatía hipóxico -isquémica, comprenden un síndrome caracterizado generalmente por dificultad para iniciar y mantener la respiración, depresión del tono muscular y reflejos, alteración del estado de alerta y crisis convulsivas, la presentación clínica depende de la gravedad de la hipoxia <sup>14</sup>.

Digestivo, generalmente se presenta con intolerancia digestiva transitoria, enterocolitis necrosante, hemorragia digestiva.

Hepático, las alteraciones que se encuentran en las pruebas de la función hepática son: elevación de aspartato-transaminasa alanina-transaminasa, o deshidrogenasa láctica 50% por arriba de lo normal; generalmente regresan a

valores normales <sup>14</sup>. Respiratorio, el daño se puede manifestar de varias formas: taquipnea transitoria del recién nacido, síndrome de aspiración de meconio.

Las pruebas de laboratorio muestran elevación de isoenzima creatinfosfoquinasa, fracción MB.

Hematológico se manifiesta principalmente con trombocitopenia; en ausencia de infección o de problemas de origen aloinmune o isoimmune; de aparición en los dos primeros días de vida, generalmente la cuenta normal de plaquetas se restablece a los diez días de vida.

También se presenta con menor frecuencia poliglobulia por incremento en la producción eritropoyetina y en algunas ocasiones desde el primer día de vida anemia secundaria al efecto oxidativo por la hemorragia, así como también leucocitosis en los primeros cuatro días de vida <sup>13,14</sup>.

Riñón Generalmente se presenta retraso en la primera micción, oligoanuria o poliuria, la oliguria que persiste por más de 24 horas, hematuria persistente, proteinuria llegando a la insuficiencia renal.

Eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal La asfixia aguda grave es un estímulo potente a del eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal. La hipoxia intrauterina se refleja en la elevación sostenida de cortisol en plasma <sup>14</sup>.

La encefalopatía hipóxico-isquémica es la lesión producida al encéfalo por uno o varios eventos de asfixia ocurridos en un recién nacido con edad gestacional  $\geq 35$  semanas, la cual, no puede ser explicada por otra causa. La asfixia puede ocurrir antes, durante y después del nacimiento, se manifiesta principalmente con

dificultad para iniciar o mantener la respiración, alteraciones del estado de conciencia, convulsiones depresión del tono muscular y disminución de reflejos.

Se podrá sospechar que se trata de encefalopatía hipóxico isquémica, cuando exista: Repercusión neurológica evidente: antecedente de evento que haya provocado hipoxia-isquemia aguda cercana al nacimiento, periparto, intraparto, que no pueda explicarse por otras etiologías.

En el recién nacido  $\geq 35$  semanas de edad gestacional la encefalopatía hipóxico-isquémica se manifiesta generalmente con: dificultad para iniciar o mantener la respiración, alteraciones del estado de conciencia, convulsiones, pérdida del tono muscular y depresión de reflejos <sup>15</sup>.

La presencia de alteraciones neurológicas en un recién nacido con probabilidad de haber sido expuesto a uno a varios eventos de hipoxia-isquemia es indispensable para sospechar daño cerebral.

La exploración neurológica se debe realizar desde el momento mismo del nacimiento, ya que los signos y síntomas pueden estar presentes desde el nacimiento o aparecer en horas posteriores, generalmente con un patrón progresivo. La exploración neurológica es de vital importancia para detectar la presencia de encefalopatía aguda <sup>14,15</sup>.

Ante la necesidad de iniciar lo más pronto posible algún tratamiento, como es el caso de la hipotermia terapéutica, se han modificado algunas escalas que fueron creadas con fines pronósticos para la función neurológica en el recién nacido que sufrió lesión cerebral por hipoxia-isquemia <sup>15</sup>.

La escala que más se ha usado como base es la de Sarnat, sin embargo varios autores antes y después de este autor han propuesto sus escalas clínicas como Amiel-Tison Thompson, García-Alix.

Este estudio pretendía dar un enfoque clínico sistemático para identificar los signos neurológicos transitorios que aparecen secuencialmente después de un evento de asfixia. Considerando que la gravedad del daño asfíctico perinatal es difícil de cuantificar, se consideró que la evolución neurológica y los cambios en el electroencefalograma, podrían ser un buen indicador de los cambios neurológicos posteriores, incluida la posible discapacidad. El estudio de Sarnat pretendía a partir de un enfoque clínico sistemático: Identificar los signos neurológicos transitorios que aparecen secuencialmente después de un evento de asfixia cercano o durante el nacimiento así como conocer la relación de la duración de estos signos con el pronóstico neurológico. Considerando que la gravedad del daño asfíctico perinatal es difícil de cuantificar, se consideró que la evolución neurológica y los cambios en el Electroencefalograma, podrían ser un buen indicador de los cambios neurológicos posteriores, incluida la posible discapacidad. En el estudio se incluyeron 21 recién nacidos mayores de 36 semanas de gestación que sufrieron asfixia perinatal pero no hipoxia crónica.

A partir de las características clínicas y electrocardiográficas se establecieron tres etapas clínicas: etapa 1, duración menor de 24 horas, se caracterizó por un estado hiperalerta y electroencefalograma normal, etapa 2; presencia de estado letárgico y en ocasiones convulsiones multifocales, con EEG que mostró un patrón

periódico a veces precedido por actividad delta continua; etapa 3 generalmente se encontraban estuporosos, flácidos, con funciones deprimidas del tronco cerebral y de las funciones autonómicas <sup>1,5,6</sup>.

El ultrasonido craneal es una herramienta de gran reputación para la imagen cerebral en neonatos críticamente enfermos. El ultrasonido craneal en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica en estadio leve muestra cambios hiperecoicos en la sustancia blanca alrededor del ventrículo, mientras que en el estadio moderado y grave tales cambios hiperecoicos fueron difusos en ambos hemisferios con ecos no claros de las estructuras cerebrales.

La ultrasonografía craneal en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica tiene varios propósitos, establecer el momento en que se produjo el evento de hipoxia-isquemia, monitoriza la evolución, distingue la lesión por hipoxia-isquemia de otras causas de encefalopatía neonatal, distingue varios patrones de lesión cerebral hipóxico-isquémica, principalmente lesión a la sustancia gris profunda y aunque con mayor dificultad lesión a la sustancia blanca subcortical <sup>15</sup>.

Actualmente es usado para identificar posibles candidatos a la terapia con hipotermia después uno o varios eventos de asfixia perinatal. Se usa para detectar convulsiones y para guiar el término de la terapia de mantenimiento en el recién nacido con encefalopatía hipóxico-isquémica grave.

El EEG realizado en las primeras 6 horas de vida se considera uno de los mejores predictores a los 18 meses de vida en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica no tratada con hipotermia.

Se ha demostrado que un EEG que recupera la actividad de voltaje de fondo a las 48 horas se relaciona con resultado neurológico normal <sup>17</sup>.

La tomografía computarizada de cráneo (TCC) no es útil en recién nacidos, la razón de su limitada utilidad es alto contenido de agua que tiene el cerebro a esta edad, porque reduce el contraste entre el tejido normal y el lesionado. La TCC es todavía menos útil en recién nacidos prematuros en quienes la lesión de la sustancia blanca es común <sup>16,17</sup>.

La resonancia magnética es la modalidad de neuroimagen con buena sensibilidad y especificidad para identificar la lesión cerebral secundaria a hipoxico-isquemica.

La lesión de la sustancia gris, corteza y materia gris profunda, demuestra una hiperintensidad característica <sup>14</sup>.

Los biomarcadores en la circulación sanguínea son factores bioquímicos liberados por tejidos u órganos específicos, los niveles de expresión reflejan un estado fisiológico o patológico específico de los tejidos y órganos.

Actualmente, no hay un único marcador que pueda diagnosticar la enfermedad con cien por ciento de certeza. Los marcadores LDH y CK-BB, S-100 $\beta$  son los mejores biomarcadores <sup>18</sup>.

En la actualidad los biomarcadores estudiados para detectar lesión cerebral en recién nacidos, tanto en suero como en líquido cefalorraquídeo son los siguientes:

- Biomarcadores relacionados a Lesión de Tejido Nervioso, S100 $\beta$ , Enolasa Neuronal específica.
- Biomarcadores relacionados a lesión vascular cerebral y Barrera Hematoencefálica.
- Biomarcadores relacionados a Estrés Oxidativo: Superóxido dismutasa, factor de necrosis tumoral alfa TNF- $\alpha$ , interleucinas
- Biomarcadores relacionados a inflamación; TNF $\alpha$ , Interleucinas
- Biomarcadores relacionados a metabolismo; DHL, CK-BB, Glutamato <sup>19</sup>.

La creatinfosfoquinasa es una enzima que se encuentra en concentraciones elevadas en el tejido muscular tanto esquelético como cardíaco y en menor concentración en otros tejidos.

Si bien se halla en altas concentraciones en el tejido muscular esquelético y cardíaco, se la encuentra igualmente, aunque en menores concentraciones, en el cerebro y otros órganos. Se puede dividir en tres isoenzimas: MM, MB, y BB. El músculo esquelético contiene principalmente MM (95%), el músculo cardíaco MM (80%) y MB (20%) y el cerebro, el sistema gastrointestinal y el aparato genitourinario contienen mayoritariamente BB <sup>19,20</sup>.

Varias condiciones fisiológicas van acompañadas de cambios en la concentración sérica de CPK. Los niveles también varían entre individuos normales y tal variación persiste luego de la corrección con la masa muscular y talla. La razón de

estas diferencias sistemáticas es desconocida aunque probablemente corresponda a factores genéticos. Los valores de referencia CPK 240 mg/dL, 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 <sup>21,22</sup>.

Existe evidencia que la hipotermia inducida en los recién nacidos, que sufrieron falta de oxígeno al nacer reduce la muerte o la discapacidad, sin aumentar la discapacidad en los supervivientes. La falta de oxígeno antes y durante el nacimiento puede destruir las células cerebrales de un recién nacido. Una forma de detener este daño es inducir hipotermia, ya sea enfriar el cuerpo del recién nacido o simplemente la cabeza. La hipotermia terapéutica es considerada el estándar de atención en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica <sup>11</sup>.

El tratamiento utiliza hipotermia leve en el rango de 33,5 ° C a 35,0 ° C. La hipotermia inducida ayuda a mejorar la supervivencia y el desarrollo en lactantes evaluados a los 18 a 24 meses de edad que presentaron encefalopatía hipóxico-isquémica <sup>11,17</sup>.

Cada vez más evidencia sugiere que la administración de Eritropoyetina (EPO) tiene efecto protector en diferentes modelos de lesión cerebral. La EPO iniciada 24 horas después de hipoxia isquemia neonatal disminuye la lesión cerebral, además incrementa la neurogénesis y dirige a las células madre neurales hacia su destino neuronal <sup>1,2,5</sup>.



Evidencia reciente sugiere que el receptor de opioides es protector contra la lesión hipoxico-isquémica al contribuir a la homeostasis electrolítica a través de la regulación de los canales iónicos. Se requieren mayores estudios para determinar la utilidad de los opioides en el manejo de la encefalopatía hipóxico-isquémica así como la seguridad de su uso en el periodo neonatal por periodos prolongados. 1,5.

Los esteroides solo son benéficos para el tratamiento del edema cerebral asociado a tumor cerebral. No son de utilidad en el edema cerebral secundario a hipoxia-isquemia en el recién nacido

El manitol es un agente osmótico que en un estudio de serie de casos se usó con la finalidad de reducir el edema cerebral secundario a hipoxia-isquemia en el recién nacido obteniendo solo una caída transitoria de la presión intracraneal y por muy corto tiempo aumento en la perfusión cerebral 1,5.

El fenobarbital y el DFH han sido los pilares del tratamiento junto con el uso más reciente de benzodiazepinas. Se ha estimado que menos de la mitad de las convulsiones neonatales responden a estos agentes, aún a dosis altas.

El fenobarbital ha sido considerado históricamente como el medicamento de primera elección para el control de las crisis convulsivas neonatales, debido a que existe cierto rango de seguridad al utilizarlo, y la mayoría de los estudios experimentales sobre crisis convulsivas neonatales en animales han sido con este medicamento. 1,5.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La incidencia de la encefalopatía hipoxico-isquémica varía tanto, como la desigualdad socioeconómica entre los diferentes países, en países desarrollados la incidencia se encuentra entre 1 y 8 por cada 1000 nacidos vivos y en países subdesarrollados alcanza 26 por cada 1000 nacidos vivos<sup>4</sup>. Hasta el 60 % de los recién nacidos con Encefalopatía Hipoxico-isquémica mueren y el 25 % de los sobrevivientes quedan con alguna discapacidad significativa<sup>4</sup>.

En lugares con escasos recursos socioeconómicos la morbimortalidad ocasionada por la asfixia es causada probablemente por la falta de personal de salud capacitado y por instalaciones inadecuadas.

En México y mucho menos en Tabasco se cuentan con estudios epidemiológicos adecuados que den cuenta de la frecuencia y gravedad con la que se presenta la encefalopatía hipoxico-isquémica, sin embargo se puede suponer que se comporta como en el resto del mundo.

La encefalopatía hipoxico-isquémica es una de las principales causas de parálisis cerebral infantil, epilepsia, alteraciones del desarrollo neurológico, en casos graves de la muerte. Se estima que el 30% que de los casos de encefalopatía neonatal en las poblaciones desarrolladas y el 60% en las poblaciones en vías de desarrollo tienen evidencia de algún evento de hipoxia-isquemia durante el parto<sup>4</sup>.

En Tabasco en el Hospital Regional de Alta especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” el recién nacido asfixiado proviene de Hospitales de segundo nivel

del estado, el diagnóstico y manejo es un reto diario para el personal de salud que les atiende y es prioritario para mejorar el pronóstico de estos pacientes. En nuestro medio no se cuentan con herramientas aceptadas en la literatura mundial para determinar el grado de encefalopatía, la medicina básica clínica es la mejor herramienta para la evaluación de estos neonatos, de modo tal que una herramienta alternativa, para complementación de la valoración inicial en estos pacientes es la creatinfosfoquinasa, la cual se ha convertido en cierta manera en un paraclínico común en la valoración inicial del recién nacido asfixiado, pero no se ha determinado realmente la relación que tiene esta enzima con la asfixia y más específicamente con el grado de encefalopatía.

El determinar la relación mencionada permitirá mejorar las medidas preventivas y la atención médica de los niños con encefalopatía hipoxico-isquémica.

**PREGUNTA** ¿Cuál es la relación entre los niveles de creatinfosfoquinasa total sérica con la gravedad de la encefalopatía hipóxico isquémica en recién nacidos de término con asfixia al nacimiento no especificada?

## V. JUSTIFICACION

La encefalopatía hipóxico-isquémica y sus complicaciones es un problema importante en el recién nacido que necesita de una valoración cuidadosa. Los posibles factores predictivos que podrían ayudar a iniciar las medidas preventivas son la principal preocupación de los investigadores de todo el mundo.

En el Hospital Regional de Alta especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” ingresa de 250 a 300 neonatos al año, esto en los últimos 5 años, de los cuales el 50% aproximadamente ingresan con algún evento asfíctico, con lo que se engloba en el diagnóstico de Asfixia al nacimiento no especificada. Aproximadamente un 30% del total de los recién nacidos ingresados en la institución lo hacen diagnosticados con algún grado de encefalopatía hipoxico-isquemica.

Los recién nacidos ingresados en la institución son referidos de los distintos municipios del estado de Tabasco, Chiapas, en general del sureste del país, la gran mayoría de estos son enviados con diagnóstico de asfixia al nacimiento.

El Hospital Regional de Alta especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” al no ser un Hospital perinatal si no de referencia, complica el diagnóstico de asfixia al nacimiento y encefalopatía hipoxico-isquemica de tal modo se utilizan alternativas para el diagnóstico, clasificar y tratar esta patología y sus complicaciones es de vital importancia para mejorar el pronóstico de estos neonatos.

La creatinfosfoquinasa sérica total es parte fundamental de los paraclínicos solicitados en esta institución a los recién nacidos con asfixia al nacimiento, se desconoce la utilidad de esta enzima en relación con el grado de encefalopatía hipoxico-isquemica, por lo que al no contar con los recursos diagnósticos reconocidos en la literatura mundial es de suma importancia en nuestro medio conocer la relación que tienen la creatinfosfoquinasa sérica total con la gravedad de la encefalopatía hipoxico-isquemica, objetivo que se busca con la realización de este trabajo.

El uso de la creatinfosfoquinasa sérica total, nos permitirá inferir el grado de encefalopatía y realizar las medidas preventivas pertinentes para mejorar el pronóstico de estos pacientes.

## VI. OBJETIVO

### a) Objetivo General

Identificar la relación entre creatinfosfokinasa sérica y encefalopatía hipóxico isquémica en recién nacidos asfixiados en el Hospital RAE DEL Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” 2015 - MARZO 2018

### b) Objetivos Específicos

1. Relacionar los niveles de creatinfosfokinasa total sérica con el grado de encefalopatía hipóxico-isquémica, alteraciones en el ultrasonido tranfontanelar, EEG y Tomografía de cráneo en recién nacidos de término con asfixia del Hospital RAE del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”.
2. Describir las características clínicas de recién nacidos asfixiados del HRAEN RNP. 2015- MAR 2018.

## VII. HIPOTESIS

**H<sub>01</sub>**: Los niveles elevados de creatinfosfokinasa sérica total no se relacionan con un mayor grado de encefalopatía hipoxico-isquemica en los recién nacidos con asfixia al nacimiento no especificada.

**H<sub>i1</sub>**: Los niveles elevados de creatinfosfokinasa sérica total se relacionan con un mayor grado de encefalopatía hipoxico-isquemica en los recién nacidos con asfixia al nacimiento no especificada.

## **VIII. METODOLOGIA**

### **a. Diseño del estudio**

Se trató de un estudio retrospectivo, transversal y analítico.

### **b. Unidad de observación**

Recién nacidos asfixiado de los servicios de urgencias y unidad de cuidados intensivos neonatales

### **c. Universo de trabajo**

Un universo de 80 recién nacidos de término con diagnóstico de asfixia al nacimiento no especificada y encefalopatía hipóxico-isquémica que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital del niño De Alta Especialidad Rodolfo Nieto Padrón, en el periodo de enero 2015 a marzo 2018.

### **d. Calculo de la muestra**

De un universo de 80 pacientes al año con diagnóstico de asfixia al nacimiento no especificada y encefalopatía hipóxico-isquémica, que ingresan a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital del niño De Alta Especialidad Rodolfo Nieto Padrón, el tamaño de la muestra necesaria a estudiar con 5% de posibilidad de error y 95% de confiabilidad se obtuvo una muestra de 70 pacientes.



## e. Variables

<b>Variable</b>	<b>Grado de encefalopatía hipoxico-isquémica</b>
Definición conceptual	Es el grado de lesión del encéfalo producida por uno o varios eventos de asfixia ocurridos en un recién nacido con edad gestacional mayor a 35 semanas, la cual no puede ser explicada por otra causa
Definición operacional	Gravedad y pronóstico del estado asfíctico del recién nacido, aplicando la escala de Sarnat
Indicador	Presencia de alteraciones neurológicas u algún otro órgano blanco como corazón, hígado, riñón etc. Que llene el criterio de asfixia leve, moderada y severa.
Escala de medición	Cualitativa
Fuente	Expediente clínico

<b>Variable</b>	<b>Características clínicas del recién nacido asfixiado</b>
Definición conceptual	Lesión del encéfalo secundario a alguna causa que propicio hipoxia cerebral en el recién nacido
Definición operacional	No aplica
Indicador	Presencia o ausencia de alteraciones en el cerebro, corazón, pulmón, hígado etc.
Escala de medición	Cualitativa
Fuente	Expediente clínico

### **Variables independientes**

Edad

Sexo

Edad gestacional

Vía de nacimiento

Apgar

Procedencia

## **Variables dependientes**

Recién nacido asfixiado

Edema cerebral

Hemorragia cerebral

### **f. Estrategia de trabajo clínico**

A través de la solicitud de números de expediente clínico, de pacientes egresados de la UCIN se obtuvo el total de la muestra estadística. Esta relación de expedientes clínicos se solicitó al archivo clínico y se procedió a la obtención de los datos a través de un cuestionario resumen historia clínica neonatal y se concentró en una base de datos. Estos a su vez fueron capturados en el sistema Microsoft Excel.

### **g. Criterios de inclusión**

Recién nacidos de término con diagnóstico de asfixia al nacimiento no especificada y encefalopatía hipóxico-isquémica con creatinfosfoquinasa sérica total en el expediente clínico.

### **h. Criterios de no inclusión**

Recién nacidos pretérmino

Recién nacidos postérmino

Recién nacidos sin encefalopatía hipoxico-isquemica

### **i. Criterios de exclusión y eliminación**

Ausencia de creatinfosfoquinasa sérica total

Malformaciones del sistema nervioso central

Metabolopatias

Cromosomopatias

Sepsis neonatal

Ausencia de clasificación de Sarnat

### **j. Método de recolección**

Cuestionario específico, resumen historia clínica para el recién nacido asfixiado de acuerdo a la guía de práctica clínica de atención del recién nacido asfixiado, se procedió a la obtención de los antecedentes del embarazo y la obtención del nacimiento. Además se capturo las características clínicas de recepción del paciente en los servicio de urgencias, toma de paraclínicos y realización de ultrasonografía tranfontanelar, tomografía de cráneo, CK, cada paciente se le elaboro un cuestionario individual y se vació en el sistema Excel.

### **K. Análisis estadístico**

Una vez completada la muestra, se extrajo del sistema Microsoft Excel al sistema estadístico SPSS donde se realizaron tablas, gráficos y estadística inferencial.

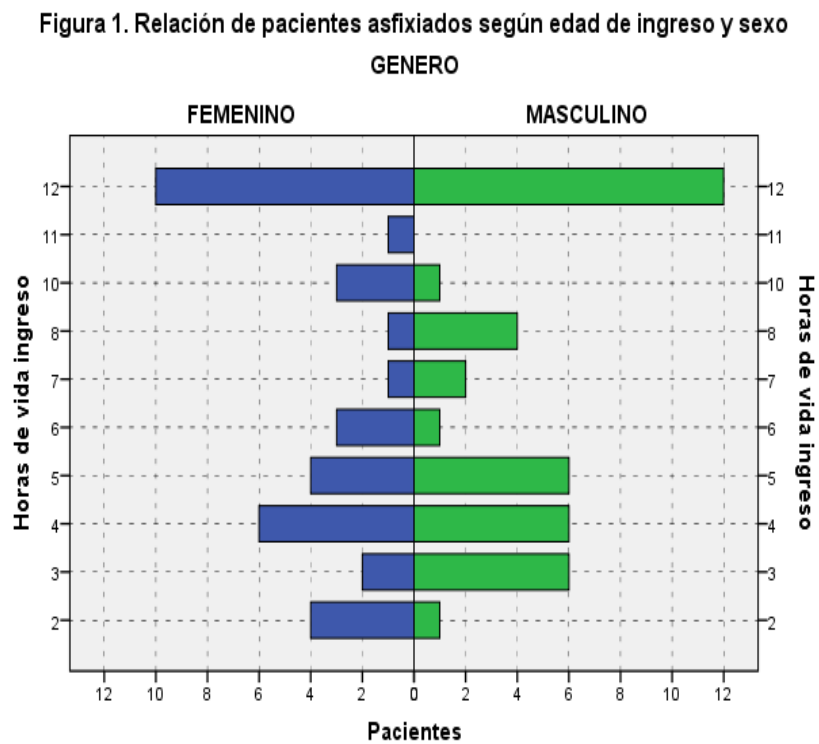
## **I. Consideraciones éticas**

Se obtuvo la información de los expedientes clínicos para ser utilizado con fines académicos y de capacitación, confidencialidad sin divulgar nombres ni características de los pacientes.

La investigación se sujetó a lo dispuesto en la ley General de salud referente a el capítulo de investigación sobre seres humanos. No se realizó en este estudio consentimiento informado ya que no se practicó algún estudio o prueba a los pacientes, solo se dispuso de la información del expediente clínico. Lo anterior también guardo lo dispuesto en la norma internacional de investigación en seres humanos de Helsinki 2013.

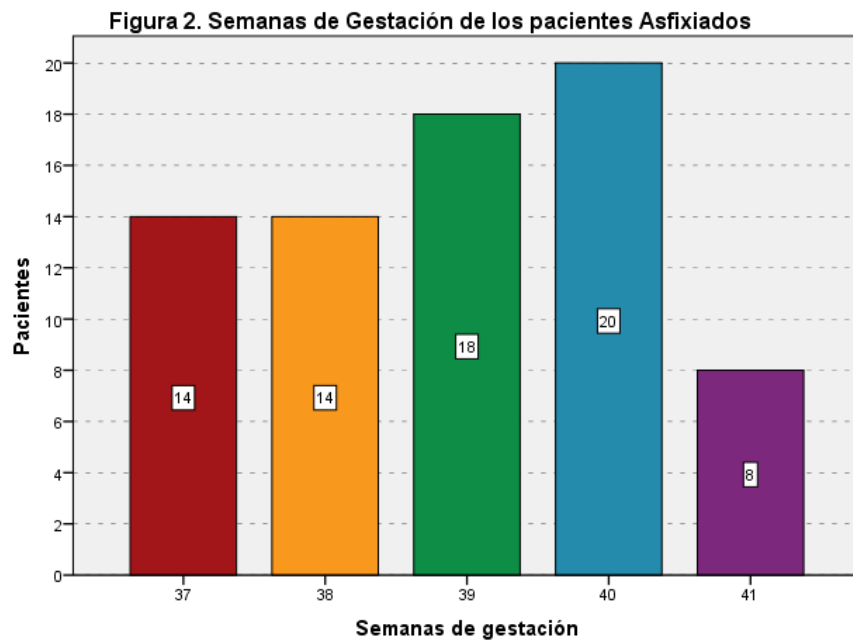
## IX. RESULTADOS

Figura 1: Del total de recién nacidos asfixiados estudiados 39 pacientes son del sexo masculino y 35 del sexo femenino, la edad en horas de vida al ingreso fueron 12 horas como la edad predominante.



Fuente: 74 pacientes asfixiados de la UCIN del HRAEN RNP 2015 a marzo 2018

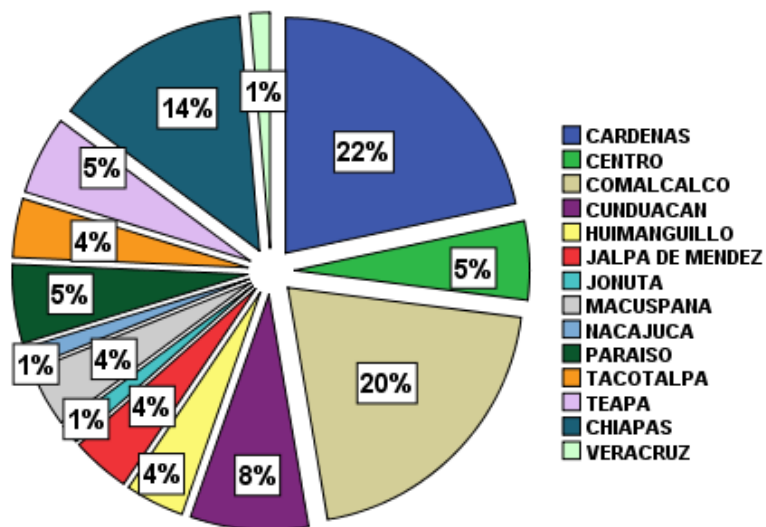
Figura 3. De los pacientes estudiados con asfixia y encefalopatía hipóxica isquémica, la edad de gestación más afectada fueron el grupo de 40 semanas de gestación, con lo que en este estudio se considera como el más vulnerable.



Fuente: 74 pacientes asfixiados de la UCIN del HRAEN RNP 2015 a marzo 2018

Figura 3. Cárdenas, Comalcalco y Chiapas, los tres lugares de origen con más pacientes asfixiados y encefalopatía hipóxico-isquémica enviados a esta unidad

Figura 3. Origen de los pacientes Recién Nacidos con asfixia perinatal



Fuente: 74 pacientes asfixiados de la UCIN del HRAEN RNP 2015 a marzo 2018

Tabla 1. La vía vaginal, fue la vía con mayor porcentaje de obtención de los pacientes en este estudio, lo que en este grupo estudiado, la vía vaginal esta en relación con la asfixia y encefalopatía hipóxico isquémica.

Tabla 1. Frecuencias de la vía de nacimiento		
	Frecuencia	Porcentaje
ABDOMINAL	9	12,2
VAGINAL	65	87,8
Total	74	100,0

Tabla 2. Los pacientes asfixiados obtenidos por vía abdominal, el sufrimiento fetal fue el principal motivo para realizar la cesárea.

Tabla 2. Frecuencia de los indicadores de parto		
	Frecuencia	Porcentaje
PARTO VAGINAL	66	89,2
EXPULSIVO PROLONGADO	1	1,4
OLIGOHIDRAMNIOS	1	1,4
PRESENTACION PELVICA	1	1,4
SUFRIMIENTO FETAL	4	5,4
TINTE MECONIAL	1	1,4
Total	74	100,0



Tabla 3. Apgar al minuto 1 de vida, de los recién nacidos estudiados, un total de 23 pacientes que representan el 31.1% corresponde a un valor de 5 puntos, debajo de este, valores de 3 y 4 puntos con 14.9% cada uno.

Tabla 3. Promedio de Apgar al minuto de vida en RN asfixiados		
Apgar	Frecuencia	Porcentaje
0	6	8,1
2	3	4,1
3	11	14,9
4	11	14,9
5	23	31,1
6	12	16,3
7	5	6,8
8	2	2,7
9	1	1,4
Total	74	100,0

Tabla 4. Apgar al minuto 5 de vida, de los recién nacidos estudiados, un total de 23 pacientes que representan el 31.1% corresponde a un valor de 7 puntos, debajo de este, valores de 6 y 8 puntos con 14.9% cada uno.

Tabla 4. Promedio de Apgar a los 5 minutos en RN asfixiados		
Apgar	Frecuencia	Porcentaje
2	2	2,7
3	1	1,4
4	3	4,1
5	5	6,8
6	11	14,9
7	23	31,1
8	18	24,3
9	11	14,9
Total	74	100,0

Tabla 5. De los paraclínicos estudiados en los pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica, el promedio de hemoglobina de 15.3 gr/L, leucocitos en promedio presentan leucocitos dentro de la normalidad  $21.4 \times 10^3/\mu\text{l}$ , Plaquetas y tiempos de coagulación en la mayoría de los pacientes no se vieron afectados.

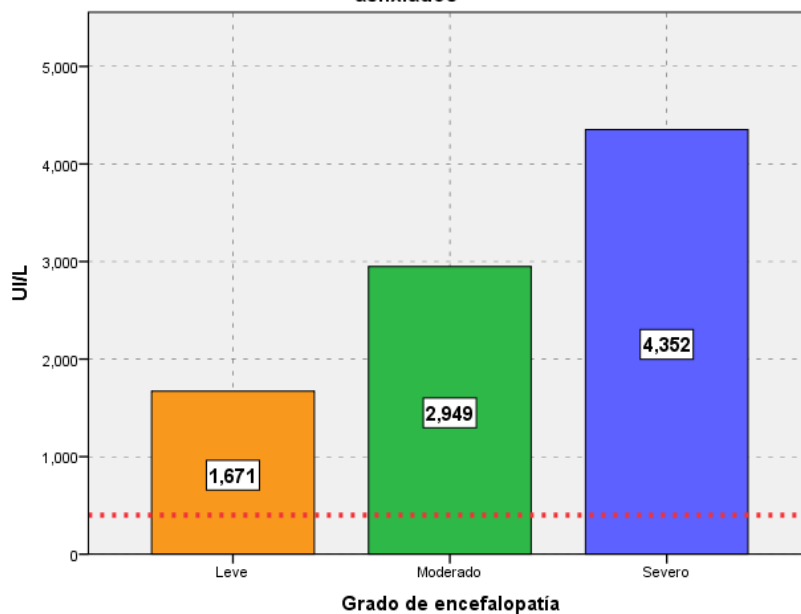
Tabla 5. Características de laboratorio de recién nacidos asfixiados					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
HEMOGLOBINA	74	7,54	21,10	15,3	2,6
HCTO	74	28,3	65,2	47,1	7,7
LEUCOCITOS	74	4,600	52,500	21,4	9,0
PLAQUETAS	74	13	382	183,5	72,6
TP	34	10,3	120,0	22,4	18,7
TPT	34	24,3	140,0	60,7	30,1
INR	33	0,87	10,30	1,8	1,8

Tabla 6. Se observa los promedios de los parámetros gasométricos estudiados en los recién nacidos asfixiados con encefalopatía hipóxico-isquémica.

Tabla 6. Parámetros gasométricos de ingreso de recién nacidos asfixiados					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
PH	74	6,89	7,58	7,32	0,14
PCO2	74	8,80	93,90	29,93	15,18
PO2	74	16,00	399,00	94,71	61,28
HCO3	74	2,10	26,70	14,14	5,09
TCO2	74	2,40	27,50	14,99	5,23
LACTTO	7	3	16	5,97	4,66
EB	74	-27	5	-8,71	5,27

Figura 4. Niveles de creatinfosfoquinasa en UI/dl relacionados con el grado de encefalopatía hipóxico-isquémica. Cifras por encima de 4000 de creatinfosfoquinasa se relacionan con el grado III de encefalopatía.

Figura 4. Relación entre niveles de CK y Grados de encefalopatía de pacientes asfixiados



Fuente: 74 pacientes del HRAEN RNP 2015- MAR 2018

Tabla 7 La relación de la creatinfosfoquinasa con el grado de encefalopatía se observa con cifras de CK mayores a 4352, en donde se encuentra relacionada la media, el percentil 50 con el grado III de encefalopatía.

Tabla 7. Relación de la CK y el grado de encefalopatía en recién nacidos asfixiados					
Grado de encefalopatía	Percentil 05	Percentil 25	Media	Percentil 75	Percentil 95
Grado 1	693	1017.1	1671.2	2243.6	3091
Grado 2	275	1618.9	2948.6	3417.5	4156.8
Grado 3	641.1	2407.2	4352.3	4453	15083.5

Tabla 8. Prueba de Kruskal Wallis, relación de creatinfosfoquinasa con las alteraciones en los estudios de gabinete, en donde los niveles de creatinfosfoquinasa se relacionan con alteraciones en la tomografía de cráneo de los pacientes estudiados.

Tabla 8. Relación entre CK elevada con estudios de gabinete			
	TC	EEG	USTRANSFON
Chi-cuadrado	4.687	0.435	0.001
gl	1	1	1
Sig. asintótica	0.030	0.509	0.976

Tabla 9. Observándose las cifras de CK en los distintos hallazgos del electroencefalograma, se describen en la tabla la cifra menor y mayor de CK para cada alteración en el EEG.

<b>Tabla 9. Hallazgos en EEG y niveles de CK</b>	
<b>Anormalidades leves</b>	654-4515
<b>Anormalidades moderadas</b>	845-6082
<b>Anormalidades graves</b>	Sin reporte
<b>Sin actividad de fondo</b>	19408

Tabla 10. Observándose las cifras de CK en los distintos hallazgos en la tomografía de cráneo, se describen en la tabla la cifra menor y mayor de CK para cada alteración la tomografía.

<b>Tabla 10. Hallazgos de en TC y niveles de CK</b>	
<b>Normal</b>	654-2243
<b>Edema leve</b>	845-1262
<b>Edema moderado</b>	847-3416
<b>Edema severo</b>	4876
<b>Hemorragia intraventricular</b>	882
<b>Infarto occipital</b>	1123

Tabla 11. Observándose las cifras de CK en los distintos hallazgos del USG tranfontanelar, se describen en la tabla la cifra menor y mayor de CK para cada alteración encontrada.

<b>Tabla 11. Hallazgos en USG tranfontanelar y niveles de CK</b>	
<b>Normal</b>	693 -4442
<b>Edema leve</b>	556-3965
<b>Edema moderado</b>	262-11119
<b>Edema severo</b>	Sin reporte
<b>Atrofia</b>	4515

## X. DISCUSION

La asfixia perinatal se caracteriza por un daño progresivo en todos los sistemas, particularmente en el nervioso,

La detección temprana de encefalopatía hipóxico-isquémica puede ser difícil incluso con una estrecha vigilancia clínica. La evaluación radiológica no es lo suficientemente sensible para detección oportuna de EHI. La evaluación bioquímica específica del cerebro a través de marcadores para la detección de cambios tempranos de daño cerebral podría ser especialmente útil en el manejo adecuado de la lesión cerebral en neonatos <sup>20</sup>.

La creatinfosfoquinasa (CK) cataliza la conversión de creatina a fosfocreatina de forma reversible, se encuentra ampliamente en las células del cerebro, corazón, musculo entre otros tejidos del cuerpo. En caso de daño de estos tejidos, los niveles de esta enzima en el plasma aumentan<sup>19</sup>.

En el estudio realizado por Usama M Alkholly y cols.<sup>15</sup> La isoenzima CK-BB sérica en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) fue significativamente más elevada en comparación con el grupo de control. La CK-BB de sangre de cordón umbilical titulada en las primeras 6 horas fue significativamente mayor en los neonatos con EHI grave que en los neonatos con EHI leve y moderada<sup>15</sup>. Avijit Saha y cols.<sup>19</sup> demostraron que hay un aumento estadísticamente significativo en los niveles de deshidrogenasa láctica (LDH), CK, fracción CK-MB y ácido úrico dentro de las primeras 12 a 24 horas en un recién

nacido asfixiado que padece EHI grado 1 en comparación con un recién nacido normal. Sin embargo, con el progreso a EHI grado 2 desde EHI grado 1, solo el nivel de ácido úrico muestra una relación con significancia estadística<sup>19</sup>. Sanath reddy y cols.<sup>17</sup> se demostró que el lactato deshidrogenasa a las 72 horas de vida era la prueba más precisa para discriminar la asfixia de otras enfermedades entre los recién nacidos que presentaron datos clínicos de encefalopatía hipóxico-isquémica<sup>17</sup>, Dinakara Prithviraj y cols.<sup>16</sup> acorde con la clasificación de Sarnat y Sarnat, 46.25% pacientes tuvieron EHI grado 1, 23 28.75% tuvieron grado 2, y 20 25% tuvieron EHI grado 3, hubo un aumento estadísticamente significativo en los marcadores, creatina quinasa BB y troponina I, los marcadores hepáticos alanina aminotransferasa, tiempo de protrombina, relación internacional normalizada y lactato deshidrogenasa presentaron aumento estadísticamente significativo en los casos de estadio EHI grado 3 o severa<sup>16</sup>.

En el estudio la relación de la creatinfosfoquinasa sérica total con el grado de encefalopatía hipóxico-isquémica, se encontró mediante análisis estadístico de distribución de percentiles que los valores elevados de creatinfosfoquinasa sérica total se relaciona con el grado avanzado de encefalopatía, de modo tal que cifras por encima de 4352 U/L tienen significancia estadística relacionándose con el grado III de encefalopatía hipóxico-isquémica no así cifras menores con menor grado de encefalopatía, así que únicamente cifras altas de CK, por encima de la percentil 50, 4352 U/L resulto con relación a la encefalopatía hipóxico isquémica severa.

Bano S y cols.<sup>21</sup> demostraron las distintas lesiones diagnosticadas por tomografía, resonancia magnética y ultrasonido de cráneo, demostraron que en recién nacidos a término, la lesión EHI de leve a moderada, son los infartos de la zona de la cuenca parasagital, en la corteza y la sustancia blanca subcortical así como grados de edema leve y moderado. La hipoxia severa presento edema cerebral generalizado severo, las lesiones de recién nacidos a término con HIE crónica puede revelar atrofia cortical y encefalomalacia multiquística <sup>21</sup>.

En nuestro estudio encontramos que las alteraciones de los estudios de gabinete, las cifras altas de creatinfosfoquinasa se relacionan con las alteraciones en tomografía de cráneo, las cuales van de edema leve, moderado, severo y en algunos casos hemorragia cerebral, con un nivel de Sig asintótica (nivel de significancia) de 0.030 y un resultado de 4.687 en la prueba de Chi-cuadrada.

Intervalos de CK en cada alteración en la TC, los intervalos en pacientes con edema leve en TC presentan un intervalo de 845-1262UI/L, edema moderado en TC tienen un intervalo de CK de 847-3416UI/L, edema severo CK de 4876UI/L, por lo que cifras por encima de 4000 UI/L CK al igual que la relación con el grado de encefalopatía se aprecia alteraciones de mayor importancia en TC, lo correspondiente a edema cerebral severo en este estudio.

La relación con las alteraciones en el electroencefalograma con CK no fue significativa con un Sig asintótica de 0.509 y una Chi-cuadrada de 0.435.



El resultado de la relación de creatinfosfoquinasa y las alteraciones en el ultrasonido tranfontanelar tampoco resulto significativa, una sig asintótica de 0.976 y una Chi-cuadrada de 0.001, únicamente las alteraciones en la tomografía de cráneo en este estudio resultaron con relación significativa con los niveles elevados de creatinfosfoquinasa con edema cerebral como lesión predominante.

## **XI. CONCLUSION**

En este estudio se identificó la relación entre creatinfosfoquinasa sérica total y los grados de encefalopatía hipóxico isquémica en recién nacidos asfixiados, los valores elevados de creatinfosfoquinasa total sérica por encima de la percentil 50, lo correspondiente a valores por encima de 4352 U/L resultó con relación estadística significativa con la encefalopatía hipóxico-isquémica severa o grado III, de tal modo que al no contar con los biomarcadores aceptados en la literatura mundial para valoración y pronóstico de encefalopatía, la creatinfosfoquinasa sérica total puede ser una herramienta alternativa en la valoración del recién nacido asfixiado y encefalopatía, siendo esto únicamente como biomarcador de encefalopatía grado III, por lo que al relacionarse estos niveles de CK y encefalopatía grado III se puede inferir el pronóstico ya que los pacientes presentan una mortalidad de 50-89% en aquellos con un grado III de encefalopatía. En este estudio se demostró que para los grados I y II de encefalopatía la creatinfosfoquinasa sérica total no se asoció con valor estadístico.

En cuanto a los estudios de gabinete estudiados, las alteraciones en la tomografía de cráneo simple resultaron con relación significativa estadística con los niveles elevados de creatinfosfoquinasa, siendo el edema severo con un nivel de CK que se relacionó con la cifra y el grado de encefalopatía hipóxico-isquémica grado III.

No se encontró relación estadística significativa los valores elevados de creatinfosfoquinasa sérica total con las alteraciones de electroencefalograma y ultrasonido tranfontanelar.

De acuerdo a lo demostrado en este estudio, se considera debe de ampliarse la cartera de biomarcadores séricos de encefalopatía estudiados en la Institución los cuales son aceptados en la literatura mundial, esto permitirá una mejor valoración inicial y determinación del pronóstico en los recién nacidos asfixiados con encefalopatía hipóxico-isquémica hospitalizados en el Hospital Regional de Alta Especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Diagnóstico y tratamiento de la asfixia neonatal, catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-632-13
2. Diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la encefalopatía hipóxico-isquémica, evidencias y recomendaciones, IMSS-371-10.
3. Chalack LF, Sanchez PJ, Adams BH, Lupton AR, Heyne RJ, Biomarkers for Severity of Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy and Outcomes in Newborns Receiving Hypothermia Therapy, *J Pediatric* 2014; 164(3): 468–74.
4. Berlío JA, Sierra EJ. Utilidad de la titulación de la Enzima Creatininfosfoquinasa fracción MB en el Diagnóstico de Miocardiopatía Hipoxico-isquémica Neonatal Honduras pediátrica 2010; 18(4): 50-57
5. Antonucci RJ, Porcella AP , Pilloni MD, Perinatal asphyxia in the term newborn, *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine* 2014;3(2): 1-14
6. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy A Review for the Clinician Douglas MB, Escobar MR, Weiss md, *JAMA Pediatrics*. 2015; 169(4):397-403.
7. Alkholi UM, Abdalmonem N, Zaki A, Early predictors of brain damage in full-term newborns with hypoxic ischemic encephalopathy, , *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2017;13 2133–2139.
8. Mary E. D'Alton, MD, Chair, Gary D.V. Hankins, MD, Vice Chair, Richard L. Berkowitz, MD, Neonatal Encephalopathy and Neurologic Outcome, Second Edition, e American Academy of Pediatrics, 2014;123:896–901
9. Groenendaal FT, Vries SP Fifty years of brain imaging in neonatal encephalopathy following perinatal asphyxia, publication November 2016. 14, 195-204
10. Kurinczuk JJ, White KC, Badawi NR, Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy *Early Hum Dev*, 2010 Jun;86(6):329-38. doi: 10.1016/j.earlhumdev. 2010.05.010. Epub 2010 Jun 16.
11. Chou M, Chiang AB, Yuh-Jyh JC, Ling S, Therapeutic hypothermia for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy, , *Pediatrics and Neonatology*, 2017; 58: 475-483
12. Preterm Hypoxic–ischemic encephalopathy Revanna K, Jingang LP, Michael CF Hunt R, Jenkin G, Miller SL, Malhotra JS, *Front Pediatr* 2016; 4: 114-115 Published online 2016 Oct 20. doi: 10.3389/fped.2016.00114
13. Riljak V, Kraf J, Daryanani JT, Otáhal KS, Pathophysiology of Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Biomarkers Animal Models and Treatment Perspectives; , *Physiol. Res*. 2016; 65: 533-545

14. Peter JT, Lally PR, Price DL, Shreela SP, Bainbridge JA, Neonatal Encephalopathic Cerebral Injury in South India Assessed by Perinatal Magnetic Resonance Biomarkers and Early Childhood Neurodevelopmental Outcome, 2014; 9: 878-884
15. Bano S, Chaudhary V, Garga UC. Neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A radiological review. *J Pediatr Neuroscience* 2017;12:1-6
16. Khreisa WH, Habahbeh Z, Jordan. PJ, Risk factors of birth asphyxia: Hussein Hospital, Jordan. *Pak J Med Sci.* 2005; 21(1):30–34.
17. Papile LM, Chairperson JE, Baley TD, Benitz WS, Cummings J, Waldemar AC, Hypothermia and Neonatal Encephalopathy, *American Academy of Pediatrics*, 2014, 45;1098-1275
18. Dinakara PJ, Bharath RY, Deepthi AB, Abhijit SY Laboratory Findings and Clinical Correlation in Assessing the Severity of Perinatal Asphyxia, *International Journal of Scientific Study*, 2016; 4: 220-225
19. Ferriero MD, Sonia LT, Bonifacio JS, The Search Continues for the Elusive Biomarkers of Neonatal Brain Injury, *The journal of pediatrics*, 2014; 164(3), 438-440.
20. Reddy SC, Dutta SG, Narang AP Evaluation of Lactate Dehydrogenase, Creatine Kinase and Hepatic Enzymes for the Retrospective Diagnosis of Perinatal Asphyxia Among Sick Neonates, From the Newborn Unit, Department of Pediatrics, Postgraduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh India 2007; 1: 160-162,
21. Avijit S, Rwitika G, Sutirtha R, Level of Serum Lactate Dehydrogenase, Creatine Kinase And Uric Acid As Predictors of Hypoxic Ischemic Encephalopathy in New Born Infants with Birth Asphyxia, *Journal of Dental and Medical Sciences* 2016; 15: 53-61

### **XIII. ORGANIZACIÓN.**

#### **RECURSOS HUMANOS**

a) Responsable del estudio:

Dr. Ricky Alberto González Jiménez

b) Directores de la tesis:

Dra. Iris Selene Quijano Méndez

Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala

#### **RECURSOS MATERIALES**

a) Físicos:

I. Expedientes clínicos

II. Computadoras

III. Internet

b) Financiero: Los propios del investigador

#### **XIV. EXTENSION**

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o digitales. A través de foros nacionales e internacionales y o publicaciones nacionales e internacionales.

## XV. CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DE LA RELACIÓN ENTRE CREATINOSFOKINASA SÉRICA Y ENCEFALOPATÍA HIPÓXICO ISQUÉMICA EN RECIÉN NACIDOS ASFIXIADOS EN EL HOSPITAL RAE DEL NIÑO "DR. RODOLFO NIETO PADRON"									
ACTIVIDADES	07/01/2018	07/02/2018	07/03/2018	07/04/2018	07/05/2018	07/06/2018	07/07/2018	07/08/2018	07/09/2018
DISEÑO DEL PROTOCOLO									
ACEPTACION DEL PROTOCOLO									
CAPTACION DE DATOS									
ANALISIS DE DATOS									
DISCUSION									
CONCLUSIONES									
PROYECTO DE TESIS									
ACEPTACION DE TESIS									
EDICION DE TESIS									
ELABORACION DE ARTICULO									
ENVIO A CONSEJO EDITORIAL DE REVISTA									