



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS AVANZADOS Y POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN
PEDIATRIA Y PUERICULTURA
SEDE ARAGUA**



**CREATININ-KINASA, CREATININ-KINASA FRACCIÓN MB y TROPONINAS
COMO PARÁMETROS DIAGNÓSTICO DE ASFIXIA PERINATAL. SERVICIO DE
NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY DICIEMBRE 2014 –
AGOSTO 2015**

AUTOR: JOSÉ MANUEL GANANCA

C.I 18.693.979

TUTORA: YAJAIRA PÉREZ

MARACAY, DICIEMBRE DE 2015



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS AVANZADOS Y POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN
PEDIATRIA Y PUERICULTURA
SEDE ARAGUA**



**CREATININ-KINASA, CREATININ-KINASA FRACCIÓN MB y TROPONINAS
COMO PARÁMETROS DIAGNÓSTICO DE ASFIXIA PERINATAL. SERVICIO DE
NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY DICIEMBRE 2014 –
AGOSTO 2015**

AUTOR: JOSÉ MANUEL GANANCA

MARACAY, DICIEMBRE DE 2015



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS AVANZADOS Y POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN
PEDIATRIA Y PUERICULTURA
SEDE ARAGUA**



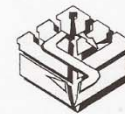
**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA Y PUERICULTURA
CREATININ-KINASA, CREATININ-KINASA FRACCIÓN MB y TROPONINAS
COMO PARÁMETROS DIAGNÓSTICO DE ASFIXIA PERINATAL. SERVICIO DE
NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY DICIEMBRE 2014 –
AGOSTO 2015**

**AUTOR: JOSÉ MANUEL GANANCA
TUTORA: YAJAIRA PÉREZ**

MARACAY, DICIEMBRE DE 2015



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ASUNTOS ESTUDIANTILES
SEDE ARAGUA



ACTA DE DISCUSIÓN
TRABAJO DE ESPECIALIZACIÓN

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 29 literal "N" del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo de Especialización titulado:

"CREATININ - KINASA, CREATININ KINASA FRACCION MB Y TROPONINAS COMO PARÁMETROS DIAGNÓSTICO DE ASFIXIA PERINATAL - SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY, PERIODO DICIEMBRE 2014 - AGOSTO 2015"

Presentado para optar al grado de **ESPECIALISTA EN PUERICULTURA Y PEDIATRIA** por el aspirante:

GANANCA VARELA, JOSE MANUEL
C.I. 18.693.979

Tutor del Trabajo de Grado: Yajaira Pérez, C.I.: 5.269.268
Habiendo examinado el Trabajo de Especialización presentado, decidimos que el mismo está

APROBADO

En Maracay, a los nueve días del mes de diciembre del año dos mil quince.

**DRA. CARMEN
SOLORZANO**
C.I.: 8.767.567

DR. MANUEL LOVERA
C.I.: 10.459.688

DRA. ANA PINO
C.I.: 8.852.948

Glenda

"Democracia y Autonomía, garantía de presente y futuro Universitario"
Final Av. Leonardo Ruiz Pineda - La Morita - Edo. Aragua
Telf. 0241-6004000 - 6005000 ext. 404140





UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA Y
PUERICULTURA
SEDE ARAGUA



CREATININ KINASA, CREATININ KINASA FRACCIÓN MB Y TROPONINAS COMO
 PARÁMETROS DIAGNÓSTICO DE ASFIXIA PERINATAL. SERVICIO DE
 NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL CENTRAL DE MARACAY DICIEMBRE 2014 –
 AGOSTO 2015

AUTOR: GANANCA, J
 TUTORA: PEREZ, Y
 AÑO: 2015

RESUMEN

Los niveles de CK, CKMB y Troponinas pueden encontrarse elevadas en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal. **Objetivo General:** Determinar la utilidad de enzimas CK, CKMB y Troponinas como parámetros para el diagnóstico de Asfixia Perinatal en el Servicio de Neonatología del Hospital Central de Maracay. **Materiales y métodos:** estudio de campo, descriptivo, transversal y aleatorio. La población estuvo representada por 32 recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal hospitalizados entre Diciembre 2014 y Agosto 2015 en el servicio de neonatología del Hospital Central de Maracay y 32 recién nacidos sanos del servicio de alojamiento conjunto. **Resultados:** 71,9% de las muestras de recién nacidos asfícticos tuvieron valores más elevados de CK, CKMB y Troponinas que los índices estándar, con media de cifras de CK, CKMB superiores en recién nacidos asfícticos en contraste con población de recién nacidos sanos. La media de cifras de Troponinas I es solamente superior en recién nacidos enfermos que sanos durante las primeras 24 horas de vida, con valores p menores 0,05. **Conclusiones:** Los pacientes con diagnóstico de asfixia perinatal presentarán aumento estadísticamente notables en índices de CK, CKMB durante las primeras 24 horas de vida, de 24 a 48 horas de vida y posterior a las 72 horas de vida. A su vez, los índices elevados de Troponinas I serán estadísticamente confiables para diagnóstico de asfixia perinatal en menores de 24 horas de vida.

Palabras clave: asfixia perinatal, ck, ckmb y troponinas.



**UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA Y
PUERICULTURA
SEDE ARAGUA**



**CREATININ KINASE, CREATININ KINASE- MB FRACTION AND TROPONIN
VALUES AS PERINATAL PARAMETERS DIAGNOSIS PARAMETERS OF
PERINATAL ASPHYXIA. NEONATOLOGY SERVICE OF HOSPITAL CENTRAL DE
MARACAY DECEMBER 2014 – AUGUST 2015**

AUTHOR: GANANCA, J
TUTORA: PEREZ, Y
AÑO: 2015

ABSTRACT

Values of CK, CK MB and Troponin may be elevated in infants with perinatal asphyxia diagnosis. **General Objective:** To determine the usefulness of cardiac enzymes CK, CK-MB and Troponin as parameters for the diagnosis of perinatal asphyxia Neonatal Service Central Hospital of Maracay. **Materials and Methods:** field, descriptive, randomized crossover study. The population was represented by 32 newborns with perinatal asphyxia diagnosis, hospitalized between December 2014 and August 2015 in the neonatology facility of the Hospital Central de Maracay and 32 healthy newborns from its rooming in facility. **Results:** 71.9% of samples asphyxiated newborns had higher values of CK, CK-MB and Troponin than standard rates, with figures of median CK, CKMB higher in asphyxiated newborns in contrast to healthy newborn population, Moreover, higher means of troponin I were found in patients with perinatal asphyxia diagnose than in healthy newborns during the first 24 hours of life, with p-values less 0.05. **Conclusions:** Patients diagnosed with perinatal asphyxia present statistically significant increase in levels of CK, CK-MB during the first 24 hours of life, 24 to 48 hours of life and after 72 hours of life. In turn, the high levels of troponins I are statistically reliable for diagnosing perinatal asphyxia in less than 24 hours old.

Keywords: perinatal asphyxia, CK, CK-MB and troponin.

INTRODUCCIÓN

La Asfixia Perinatal (AP) es una complicación que se presenta en el feto y el recién nacido, siendo esta una importante causa de morbimortalidad y conllevando posibles secuelas neurológicas en los sobrevivientes de la misma. La alteración del intercambio placentario o pulmonar produce hipoxemia e hipercapnia progresivas, acompañadas de profunda acidosis. Sus efectos se observan en numerosos órganos de la economía y se considera que se puede evitar o minimizar mediante una intervención obstétrica oportuna y una reanimación o manejo neonatal adecuado ¹

El diagnóstico de AP se realiza por parámetros establecidos por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y la Academia Americana de Pediatría, que la han definido como un cuadro caracterizado por cuatro componentes, que deben estar todos presentes para poder diagnosticarlo, son conformados por acidosis (pH < 7,20) de sangre obtenida de cordón umbilical, puntaje de APGAR entre 0-3 después del quinto minuto de vida, signos neurológicos en el período neonatal (hipotonía, convulsiones, coma) y falla de múltiples órganos ².

Durante el establecimiento de la AP, coexisten secuencias de eventos celulares, incluso, algunas no observables clínicamente, como alteración del intercambio gaseoso, falla primaria de energía, mecanismos de citotoxicidad, falla secundaria de energía y muerte neuronal; adicionalmente, otros indicadores clínicos que son inespecíficos han de evidenciarse, tales como disminución del crecimiento fetal,

anomalías de electrocardiograma y probable daño miocárdico^{5 6}. Se ha establecido relación entre asfixia perinatal grave y disfunción miocárdica, primariamente descrita por Burnard en 1961 y luego en 1972 por Rowe, que enfatizaron esta asociación⁷. A través del tiempo, investigadores han propuesto nuevos marcadores a añadir para facilitar el diagnóstico de la AP, siendo algunos de estos las enzimas cardíacas Creatininfosfokinasa (CK), Creatininfosfokinasa fracción MB (CKMB) y Troponinas^{8 9}.

La creatininfosfokinasa es una enzima que se encuentra predominantemente en el corazón, cerebro y músculo esquelético y está compuesta de tres isoenzimas que difieren ligeramente en estructura:

- CK-1 (o CK-BB) concentrada en cerebro y pulmones.
- CK-2 (o CK-MB) se encuentra principalmente en musculatura cardíaca.
- CK-3 (o CK-MM) hallada primordialmente en músculo esquelético.

Debido a que la isoenzima CK-BB encuentra predominantemente en cerebro y los pulmones, una lesión a cualquiera de estos órganos (apoplejía o una lesión pulmonar debido a una embolia pulmonar) está asociada con niveles elevados de esta isoenzima⁹.

Los niveles de CK-MB aumentan de tres a seis horas después de presentarse un evento cardíaco. Si no existe un daño posterior al miocardio, el nivel alcanza un pico entre 12 y 24 horas y vuelve a su normalidad de 12 a 48 horas después de la muerte del tejido. Estos pacientes, igualmente, pueden presentar dilatación ventricular, distensión del anillo aurículo-ventricular, lesión de los músculos papilares e insuficiencia aurículo-ventricular. Podemos encontrar depresión del ST en

precordiales medias e inversión de T en precordiales izquierdas en ECG, junto con elevación sérica de troponinas, auge de concentraciones de fracción MB de la creatininkinasa y disminución de la contractilidad ventricular en ecocardiograma. Clínicamente puede manifestarse como distrés respiratorio y signos de insuficiencia cardiaca, a veces asociado con soplo de regurgitación mitral o tricúspide; y con frecuencia, hipotensión sistémica e hipertensión pulmonar. En los casos graves de miocardiopatía asfíctica, puede aparecer un cuadro de shock cardiogénico ^{10 11}

La isoenzima CK-MM comprende normalmente casi toda la actividad de la enzima CK en personas saludables. Cuando esta isoenzima se eleva sustancialmente, por lo general indica que hay lesión o estrés en el músculo esquelético ¹¹

En relación a las troponinas, llamadas troponinas I y troponinas T, son definidas como proteínas filamentosas que se han de liberar cuando existe lesión del músculo cardíaco. Son prueba diagnóstica fidedigna que indica daño miocárdico en adultos y niños mayores. Notablemente, y a diferencia de la CK y CK MB, las concentraciones séricas de troponinas I no cambian con la edad gestacional en neonatos sanos. La troponina I ha sido utilizada recientemente como marcador en el diagnóstico de daño miocárdico en el recién nacido ¹². Se ha señalado la asociación de asfixia perinatal y el aumento de enzimas cardíacas, y es factible que sea una entidad frecuente. En la miocardiopatía hipóxico isquémica, entonces, se pueden presentar alteraciones: clínicas, electrocardiográficas, radiológicas, ultrasonográficas e histopatológicas; y a su vez, las enzimáticas, basándose el diagnóstico entonces en dichos datos ⁷. La descripción de las alteraciones enzimáticas en recién nacidos con asfixia perinatal

permitiría ampliar el método diagnóstico de dicha patología y vigorizar el tratamiento eficiente para soslayar posibles complicaciones; asimismo, permitirán aportar datos actualizados de esa población en particular. ¹¹.

Sobre la base de los planteamientos anteriores, la investigación tuvo como objetivo general determinar la utilidad de enzimas cardíacas CK, CKMB y Troponinas como parámetros para el diagnóstico de Asfixia Perinatal en el Servicio de Neonatología del Hospital Central de Maracay Diciembre 2014 – Agosto 2015.

Igualmente, se establecieron los siguientes objetivos específicos: caracterizar los recién nacidos con diagnóstico de Asfixia Perinatal según sexo, edad gestacional y vía de obtención; Determinar los niveles de CK, CKMB y Troponinas en una muestra de pacientes con diagnóstico de asfixia perinatal con menos de 24, de 24 a 72 y al transcurrir 72 horas de vida; Comparar los valores de CK, CKMB y Troponinas en recién nacidos sanos y pacientes con diagnóstico de asfixia perinatal, antes y después de las 24 horas de vida. La realización del presente estudio se justifica por la necesaria profundización del conocimiento sobre las alteraciones enzimáticas en recién nacidos asfícticos, que permitirá la aplicación de más métodos de diagnóstico y tratamiento oportuno para este grupo de pacientes.

En lo que respecta al alcance, tomando en cuenta que esta investigación se realiza en el Hospital Central de Maracay, siendo este un centro asistencial tipo IV que posee uno de los servicios de neonatología más amplios de Venezuela; los

resultados que se generan pudieran ser aplicados al Estado Aragua y numerosos estados adyacentes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un trabajo de investigación de campo, descriptivo, transversal y aleatorio.

La población está conformada por un número de 4127 neonatos cuyos nacimientos fueron registrados en el Servicio de Neonatología de SAHCM en periodo comprendido entre Diciembre del 2014 hasta Agosto 2015, tomando como muestra aleatoria a 32 recién nacidos hospitalizados con el diagnóstico de asfixia perinatal. A su vez, para la comparación de niveles de CK, CKMB y Troponinas entre recién nacidos sanos y enfermos, se tomaron muestras de 32 recién nacidos sanos en el servicio de alojamiento conjunto del Servicio de Neonatología de SAHCM. Los criterios de inclusión fueron recién nacidos vivos clasificados según edad gestacional de acuerdo a clasificación Ballard score y que cumplan con criterios diagnósticos de asfixia perinatal según Colegio Americano de Obstetricia, Ginecología y la Academia Americana de Pediatría; quedando excluidos los recién nacidos con diagnóstico de cardiopatía congénita y con errores innatos del metabolismo.

El método de recolección de datos fue la toma seriada de muestras sanguíneas (de 2cc a 3cc) de 32 recién nacidos hospitalizados bajo el diagnóstico de Asfixia Perinatal y 32 recién nacidos sanos de alojamiento conjunto, con menos de 24 horas, de 24 horas a 72 horas y al transcurrir más de 72 horas de vida, pertenecientes al

Servicio de Neonatología del SAHCM comprendido entre Diciembre 2014 – Agosto 2015 para el procesamiento de enzimas cardíacas CK, CKMB y Troponinas.

Una vez recolectadas las muestras seriadas, se procesaron a través de dispositivo Dimension® por método TNI (Inmunoensayo) para Troponinas I (con valores normales por debajo de 0,017 ng/dl) y de 5´nucleotidasa para CK (con valores normales por debajo de 25 UI/L) y CKMB (valores normales menores de 24 UI/L). Al obtener los resultados, dichos datos se utilizaron para la realización de una base de datos en el programa Microsoft Excel®, para luego a través de ser procesados por medio de EPI INFO 3.5.4 (CDC, 2012), ambiente Windows analizar los mismos con las técnicas de estadística descriptiva univariada a partir de tablas de distribución de frecuencias y asociación, mostrando las variables de estudio en sus diferentes categorías, con la frecuencia, porcentajes respectivos e índice de confiabilidad del 95% de acuerdo al total de pacientes según los objetivos específicos propuestos. Igualmente se utilizó método Kruskal y Wallis adoptándose como nivel de significancia estadística P valores inferiores a 0,05 ($P < 0,05$).

Variable	Indicador	Valor
CK	UI/L	Normal (<25) o superior
CK-MB	UI/L	Normal (<24) o superior
Troponinas I	ng/dl	Normal (<0,017) o superior
Horas de vida	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Menor a 24 horas de vida

		24 a 72 horas de vida Mayor a 72 horas de vida	RE
--	--	---	-----------

SULTADOS

Una vez analizados los datos de un total de 64 pacientes neonatales, 32 con diagnóstico de Asfixia Perinatal utilizando criterios del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y la Academia Americana de Pediatría y 32 recién nacidos sanos del servicio de alojamiento conjunto, se obtuvo que la frecuencia de distribución por sexo en recién nacidos enfermos fue del 59,4% (17 individuos) perteneciente al sexo femenino y el 46,9% (15 individuos) al masculino. En contraste, en recién nacidos sanos se observaron 59,4% (19 individuos) perteneciente al sexo femenino y el 40,6% (13 individuos) al masculino.

Se observa predominio de recién nacidos a término en ambos grupos, con 59,4% (19 individuos) conformando el grupo de recién nacidos sanos (IC95% 40,6 – 76,3) y con 56,3% (18 individuos) consistiendo el grupo de recién nacidos enfermos (IC95% 37,7 – 73,6); obteniéndose valores similares en número de recién nacidos pretérmino en ambos grupos, con 21,9% (7 individuos) en el conjunto sano (IC95% 9,3 - 40), y 31,3% (10 individuos) en el grupo asfíctico (IC95% 16,1 – 50). Con respecto a la vía de obtención, se evidenció que, de los recién nacidos enfermos, 62,5% (20 individuos) fueron obtenidos a través de cesárea segmentaria y 37,5% (12 individuos) por vía vaginal; contrastando así con los recién nacidos sanos, obtenidos

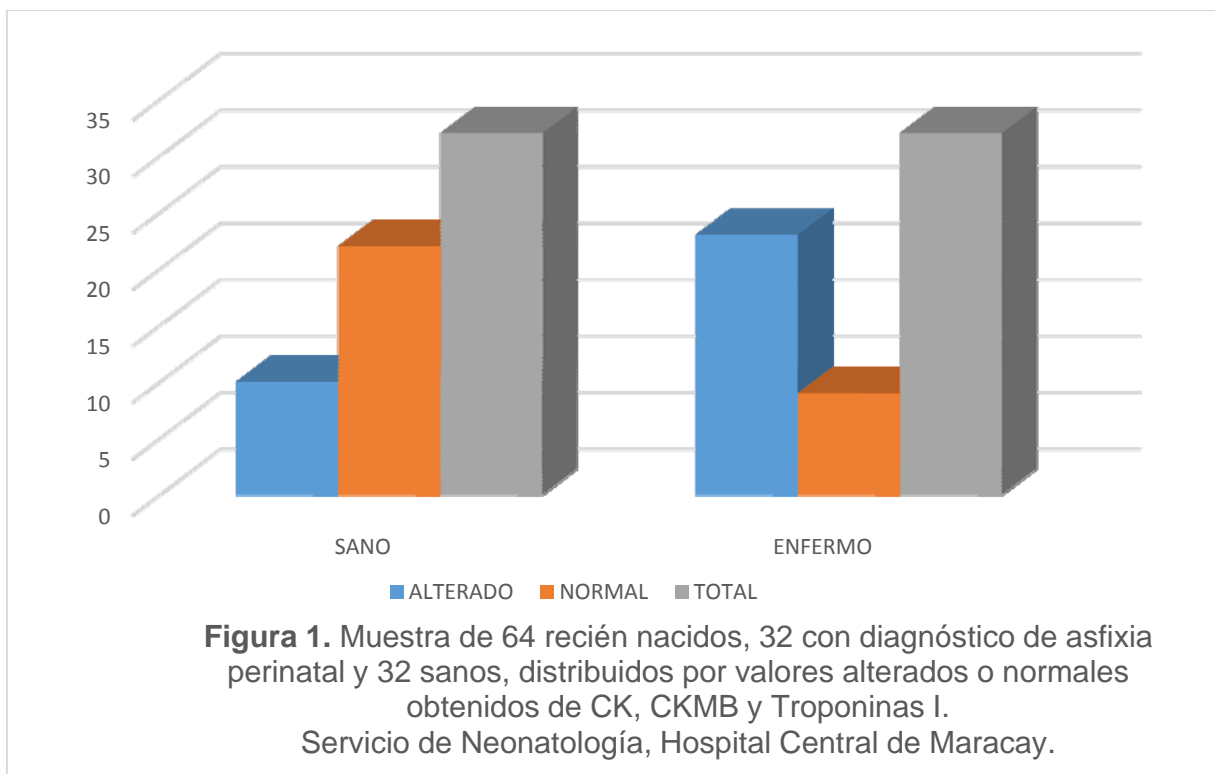
mayoritariamente por parto (68,8% - 22 individuos) y en menor cantidad a través de cesárea (31,2% - 10 individuos). (Ver tabla 1).

	Frecuencia (n=64)		%		IC95%	
	Sanos	Enfermos	Sanos	Enfermos	Sanos	Enfermos
Sexo						
					23,7-	
Masculino	13	15	40,6	46,9	59,4	29,1-65,3
					40,6-	
Femenino	19	17	59,4	53,1	76,3	34,7-70,9
Edad Gestacional						
Pretérmino	7	10	21,9	31,3	9,3-40	16,1-50
					40,6-	
A término	19	18	59,4	56,3	76,3	37,7-73,6
					7,2-	
Post término	6	4	18,8	12,5	36,4	3,5-29
Vía de obtención						
					50,0-	
Parto	22	12	68,8	37,5	83,9	21,1-56,3
					16,1-	
Cesárea	10	20	31,2	62,5	50,0	43,7-78,9

Tabla 1. Caracterización de grupo de estudio. 32 recién nacidos sanos de servicio de alojamiento conjunto y 32 recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal.

Servicio de Neonatología, Hospital Central de Maracay.

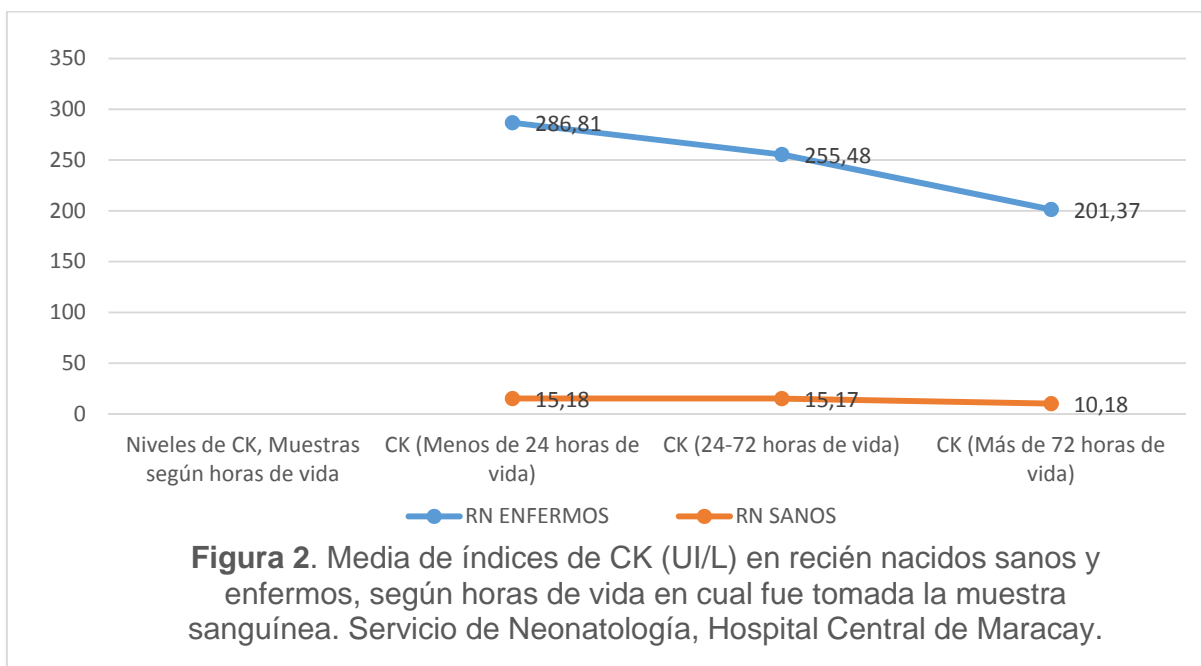
Con relación al número de neonatos con niveles de enzimas CK, CKMB y troponinas I superiores a los índices utilizados en este estudio, 71,9% (23 individuos) de los recién nacidos enfermos obtuvieron índices por encima de los normal (IC95% 53,3 – 86,3), a su vez, 28,1% de los neonatos enfermos (9 individuos) reflejaron resultados dentro de parámetros normales (IC95% 13,7 – 46,7). En contraste, el porcentaje de recién nacidos sanos con resultados de enzimas que superan los índices normales son del 31,3% (10 individuos), siendo inferior al número de individuos enfermos previamente mencionado (IC95% 16,1 – 50). La mayoría de los recién nacidos sanos, que conformaban el 68,8% de su totalidad (22 individuos) obtuvieron resultados enzimáticos dentro de parámetros ceñidos a la normalidad (IC05% 50 – 83,9) (*Ver Figura 1*)



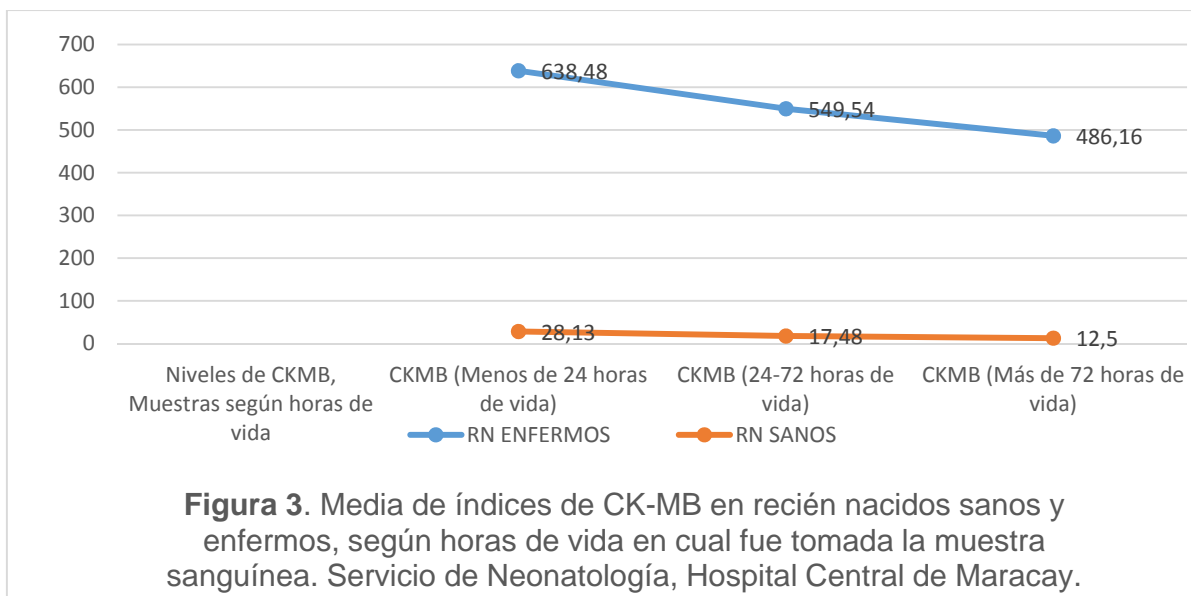
En referencia a los niveles de CK en muestras de 37 recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal, en contraste con resultados de 37 recién nacidos sanos se encontraron diferencias considerables en la media, utilizándose entonces el método Mann-Whitney/Wilcoxon o Kruskal-Wallis para los dos grupos y así lograr homogeneidad de la varianza. La media de niveles de CK en el grupo de recién nacidos enfermos fue superior a los índices de normalidad utilizados en este estudio (niveles normales hasta 25 UI/L).

En recién nacidos enfermos con menos de 24 horas de vida la media fue de 286,81 UI/L, mientras que para los recién nacidos sanos señaló una media de 15,18 UI/L; con valor p de 0,0005, siendo estadísticamente significativo. La media de índices CK de 24 a 72 horas de vida fue de 255,48 UI/L para recién nacidos enfermos y de 15,18 UI/L para recién nacidos sanos, con valor p de 0,0308, siendo estadísticamente

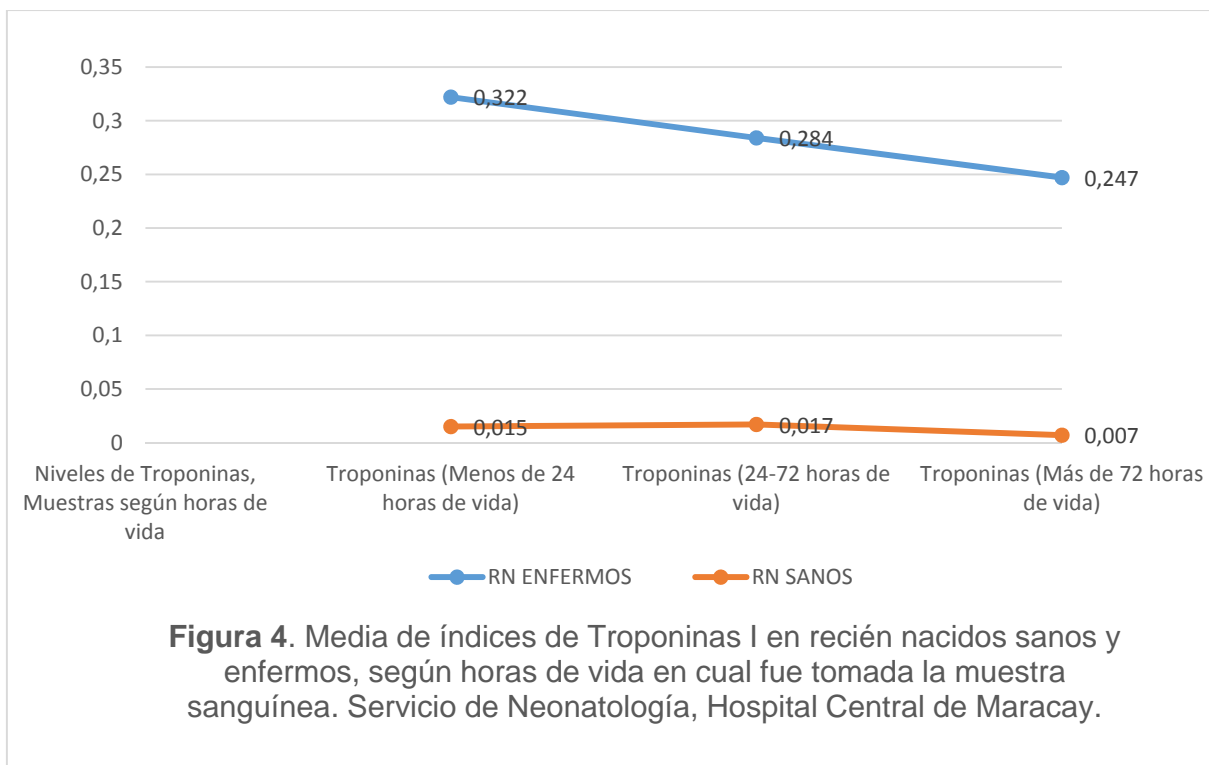
indicativo de validez para señalar evento hipóxico. La media de índices de CK de neonatos con más de 72 horas de vida, persiste señalando cifras elevadas (201,37 UI/L para pacientes enfermos) y dígitos notablemente inferiores (10,18 UI/L) para pacientes sanos; con valor p de 0,007, logrando relevancia estadística (Ver Figura 2).



En lo que respecta a CK-MB, se observó que la media en recién nacidos enfermos con menos de 24 horas de vida fue de 638,48 UI/L, mientras que para los recién nacidos sanos reflejó 28,13 UI/L, con valor p de 0,0008, con notabilidad estadística para su uso como marcador de evento hipóxico. En el grupo de 24 a 72 horas, la media en enfermos permanece elevada, siendo de 549,54 UI/L en neonatos asfícticos y de 17,48 UI/L en los sanos, con valor p de 0,0083, demostrando importancia estadística. Igualmente, en los recién nacidos cuya muestra fue tomada posterior a las 72 horas de vida, la media fue de 483,16 UI/L en enfermos y 12,5 UI/L en sanos, con valor p de 0,0453, también reflejando trascendencia estadística para el estudio y su utilidad para la determinación de la patología estudiada (Ver Figura 3).



En lo que respecta a las troponinas I, solamente la media en recién nacidos con menos de 24 horas de vida fueron significativas, con cifras de 0,322 ng/dl en enfermos y 0,015 ng/dl en sanos; con valor p de 0,023, siendo estadísticamente relevante. La media de troponinas I evidenciadas en recién nacidos con 24 a 72 horas de vida fue de 0,284 ng/dl en pacientes asfícticos y 0,017 ng/dl en sanos, sin asociación estadística válida al resultar su valor p en 0,71. En recién nacidos con más de 72 horas de vida, la media de troponinas I en recién nacidos enfermos fue de 0,247 ng/dl y en sanos de 0,007 ng/dl, con resultados estadísticamente insatisfactorios por observar valor p de 0,81 (Ver Figura 4).



DISCUSIÓN

La asfixia perinatal es una patología ocasionada por la hipoxia e isquemia generalizada que ocasiona cambios bioquímicos y funcionales de carácter sistémico, presentando inicialmente taquicardia e hipertensión, asociándose consecuentemente 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 por lactato; mientras que la falta de ATP y la acidosis provocan falla en las bombas iónicas, ocasionando edema citotóxico y consecuente generando afectación en órganos de la economía corporal del neonato, primordialmente en sistema cardiovascular, neurológico y renal ^{7 11}.

Se ha establecido entonces la relación entre asfixia perinatal grave y disfunción miocárdica, inicialmente descrita por Burnard en 1961, en 1972 por Rowe y

posteriormente corroborada por Sadoh y cols, quienes mencionan que en muestra de 40 pacientes con diagnóstico de asfixia perinatal, 26 de ellos (65%) obtuvieron cifras de CK y CK-MB por encima de índices que fueron utilizados en su estudio, afín con este trabajo en donde 71,9% del total (23 individuos) obtuvieron índices enzimáticos también superiores a los normales ¹².

La media de CK en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal y casos control antes de las 24 horas de vida fueron 286,81 UI/L y 15,58 UI/L respectivamente, con valor p estadísticamente demostrativo de 0,0005; siendo análogo a resultados de Sweetman y cols.¹³, que reportaron niveles de CK tan elevados como 823,25 UI/L en recién nacidos asfícticos, denotando índices significativamente más bajos en su grupo control de recién nacidos sanos, corroborando que en los mismos no acontecen dichos eventos fisiopatológicos que acrecientan tales niveles enzimáticos. A su vez, dicha publicación vincula que, a mayores índices de CK, se agrava el pronóstico neurológico del paciente a corto, mediano y largo plazo. Adhikari y cols, en concordancia, hallaron evidencia de cifras más altas de CK y CKBB en recién nacidos asfícticos con enfermedad hipóxico isquémica, más, manifestaron que hubo descenso progresivo de estas posterior a las 72 horas de vida ¹⁴, proporcional a este estudio en donde a posterior a las 72 horas de vida, se evidencia disminución de CK tanto en recién nacidos enfermos como sanos, con valor p de 0,007, con clara relevancia estadística. Asimismo, Agrawal y cols, demostraron que los niveles de CK y CKMB fueron marcadamente más elevados con el aumento de severidad de enfermedad hipóxico isquémica, indicando

más isquemia miocárdica grave en encefalopatía hipóxica isquémica que en los casos de EHI leves y moderados ¹⁵.

Con respecto a la media de CKMB, los índices de dicha enzima obtenidos en este estudio en neonatos enfermos fue significativamente más alta que en recién nacidos sanos, en especial durante las primeras 24 horas de vida, en donde la media en enfermos fue de 638,48 UI/L, en contraste con la media de 28,13 UI/L del grupo control sano, con valor p de 0,008, siendo estadísticamente apreciable. La media de cifras de CKMB persistieron elevadas posterior a las 72 horas de vida, sin embargo, con valores de media menores a los anteriores mencionados; en recién nacidos enfermos 483,16 UI/L y en grupo control de pacientes sanos 12,5 UI/L, con valor p de 0,043 señalando importancia estadística. Los valores elevados pueden haber sido secundarias a la severidad de la asfixia perinatal, siendo esta lo suficientemente grave como para daño de economía de múltiples órganos, incluyendo el corazón y los riñones, cónsono a argumentos de Sadoh y cols. ¹⁶. y antiguamente descrito por Tapia y cols ¹⁷., reflejando cómo recién nacidos que reúnen parámetros de asfixia perinatal presentan niveles crecientes de CKMB si hubo injuria renal o, especialmente, miocárdica transitoria, con valores p hasta de 0,030 en su disertación, que a su vez, señalaba cifras de CKMB aumentadas hasta en un 90% de los recién nacidos asfícticos esgrimidos en la publicación.

No obstante, Omokhodion y cols. ¹⁸, concluyeron que tales niveles enzimáticos son superiores en recién nacidos asfícticos, más, descartaba temporalmente la especificidad de CKMB como un marcador de lesión miocárdica por la reducida población tomada para la realización de dicho trabajo. Posteriormente, Agrawal y

cols., corroboraron relación entre recién nacidos asfícticos y resultados notablemente elevados de CK, CKMB y troponinas I, y a su vez, alteraciones en electrocardiograma en 76.7% del grupo de pacientes asfícticos ^{15 18}. Igualmente fue señalado que, mientras más severo el daño hipóxico, cambios más dramáticos son evidenciados en resultados de electrocardiograma y paraclínicos enzimáticos. Primhak y cols, estudiaron electrocardiogramas seriados e índices de CKMB en recién nacidos a término, descubriendo que CKMB elevados fueron asociados con asfícticos, acorde a lo mencionado en este estudio, además de considerable afección miocárdica ¹⁹.

Por último, la medición de la enzima cardíaca troponina I puede tener un papel en la identificación temprana de los recién nacidos con injuria secundaria a la isquemia. En este trabajo se evidenciaron niveles de troponinas I señaladamente más elevados en recién nacidos asfícticos que en grupo control sano durante las primeras 24 horas de vida, con media de 0,322 ng/mL y 0,015 ng/mL respectivamente y valor p de 0,023, logrando notabilidad estadística. Similarmente, el estudio realizado por Montaldo y cols, demuestra que en recién nacidos con asfixia dentro de las primeras 12 horas de vida, se han de comprobar concentraciones alteradas de troponinas I y consecuencias cardíacas y neurológicas a corto, mediano y largo plazo ²⁰. Concentraciones elevadas tempranas de troponina I se correlacionan con gravedad de enfermedad hipóxico isquémica, disfunción miocárdica y con las puntuaciones de Bayley II a los 18 meses de edad. Acorde a Mangshetty y cols, en los recién nacidos con asfixia, las concentraciones alteradas de troponina I obtenidas dentro de las primeras 72 horas de nacimiento se correlacionan fuertemente con el grado clínico

de encefalopatía hipóxica isquémica, de esta manera, evidencia temprana de alteración de niveles de troponina I durante las primeras 24 horas de vida proporcionan un indicador útil de la gravedad prevista de daño miocárdico ²¹. La media de valor de troponinas I en su grupo de estudio fue de 0,347 ng/dl y el valor de media en el grupo control de recién nacidos sanos fue de 0,009 ng/dl, que fue altamente significativa. En contraste con este estudio, se evidenció que la media de índices de troponina I en recién nacidos asfícticos posterior a las 72 horas de vida fue de 0,247 ng/dl y de 0,007 ng/dl, con valor p de 0,81, obteniéndose un resultado estadísticamente no satisfactorio. Dichos valores p fueron diferentes entre las horas de vida en las que la muestra fue tomada, siendo más elevados en casos severos y, como se evidenció en este estudio, durante las primeras 24 horas de vida, revelando valor para el diagnóstico de enfermedad hipóxica isquémica y así, para enmarcar el pronóstico del paciente.

CONCLUSIONES

Los niveles de Creatinin-kinasa y Creatinin-kinasa fracción MB son de utilidad para el diagnóstico de asfixia perinatal en vista de elevarse notablemente en recién nacidos asfícticos durante las primeras 24 horas de vida y persistir en índices superiores a los normales aún posterior a las 72 horas de vida.

Los niveles elevados de Creatinin-kinasa fracción MB antes de las 24, de las 24 a 72 y con más de 72 horas de vida, ratifican el diagnóstico de asfixia perinatal, considerando que refleja niveles marcadamente más elevados en recién nacidos asfícticos que en recién nacidos sanos. A su vez, niveles de CKMB por encima de

índices normales refleja la probable instauración de miocardiopatía hipóxico isquémica y ayuda a establecer el pronóstico y factible evolución clínica del paciente a corto, mediano y largo plazo. A su vez, niveles muy elevados de creatinin-kinasa fracción MB posterior a las 72 horas de vida señala peor pronóstico y mayor índice de mortalidad por miocardiopatía para el neonato con tal diagnóstico instaurado.

Los niveles elevados de troponinas I en neonatos con menos de 24 horas de vida pueden ser utilizados como parámetro diagnóstico de miocardiopatía hipóxico isquémica en vista de su demostrado auge de índice en recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal dentro de dicha franja de tiempo.

RECOMENDACIONES

Crear un nuevo protocolo para diagnóstico de asfixia perinatal que incluya medir niveles de CK, CKMB y Troponinas I para determinar tempranamente la instauración de dicha patología. Su realización, a su vez, sería de utilidad para mejorar el pronóstico de recién nacidos asfícticos con miocardiopatía secundaria a evento hipóxico perinatal.

Elaboración de estudio que incluya factor enzimático CK-BB para evaluar diagnóstico y pronóstico de enfermedad neurológica secundaria a evento hipóxico.

Llevar a cabo electroencefalogramas seriados a recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal a los 3, 6, 12 y 18 meses para evaluar evolución de enfermedad hipóxico isquémica, si esta fue diagnosticada.

REFERENCIAS

- 1 Azzopardi, M.D., Strohm, R.N. Effects of Hypothermia for Perinatal Asphyxia on Childhood Outcomes N Engl J Med 2014; 371:140-9. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1315788>
- 2 Boskabadi, G., Maamouri, M. Early Diagnosis of Perinatal Asphyxia by Nucleated Red Blood Cell Count (2010); Volume 13, Number 4 http://www.sid.ir/en/VEWSSID/J_pdf/86920100402.pdf
- 3 De Vetten, L., Bergman A. Neonatal Myocardial Infarction or Myocarditis *Pediatr Cardiol* 2011; 32:492–497 <http://tinyurl.com/o35mdgz>
- 4 Martín-Ancel, A., García-Alix, A., Cabañas, F. G. F., Burgueros, M., & Quero, J. (1995). Multiple organ involvement in perinatal asphyxia. *The Journal of pediatrics*, 127(5), 786-793. <http://tinyurl.com/p7ps8tb>
- 5 García-Alix, A., & Jiménez, J.Q. Asfixia intraparto y encefalopatía hipóxico-isquémica (2002). Junta Directiva de la Asociación Española de Pediatría, 43. <http://se-neonatal.es/Portals/0/Articulos/26.pdf>
- 6 Nagdyman, N., Kömen, W., Ko, H. K., Müller, C., & Obladen, M. (2001). Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatric research*, 49(4), 502-506. <http://www.nature.com/pr/journal/v49/n4/pdf/pr200179a.pdf>
- 7 Jedelkin, R. Makkela, S. Creatine Kinase Isoenzymes in Serum from Cord Blood

And the Blood of Healthy Full-Term Infants during the First Three Postnatal Days. *Clinical Chemistry* Vol.28, No.2, 198 <http://www.clinchem.org/content/28/2/317.full.pdf>

8 López, H.J, Miocardiopatía hipóxica isquémica. *Rev Mex Pediatr* 2000; 67(6); 259-265 <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2000/sp006d.pdf>

9 Aguilera, G. E., Pastor, J. A., Utilidad de la titulación de la Enzima Creatininfosfokinasa fracción MB en el Diagnóstico de Miocardiopatía Hipoxico-isquémica Neonatal (1997). *Honduras Pediátrica – Vol XVIII- No.4, Octubre, Noviembre, Diciembre* <http://65.182.2.244/RHP/pdf/1997/pdf/Vol18-4-1997-3.pdf>

10 Vijlbrief, L., Manon, J.L., Use of cardiac biomarkers in neonatology (2012). *Pediatric Research* Volume 72, Number 4, October 2012; 10.1038/pr.2012.88 <http://www.nature.com/pr/journal/v72/n4/pdf/pr201288a.pdf>

11 Leuthner, S.R, Das, U.G., Low Apgar scores and the definition of birth asphyxia *Pediatr Clin N Am* 51 (2004) 737–745 <http://tinyurl.com/nzo9nhj>

12 Boo, N.Y, Hafidz, H. Comparison of serum cardiac troponin T and creatine Kinase MB isoenzyme mass concentrations (2005). *J. Paediatr. Child Health* (2005) 41, 331–337 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1440-1754.2005.00626.x/epdf>

13 Sweetman, D. Cardiac biomarkers in neonatal hypoxic ischaemia (2012). *Acta Paediatrica* 101, 338-343 <http://tinyurl.com/o3cw48z>

14 Adhikari, M. Cranial ultrasonography, CK-BB and neurological assessment as predictors of outcome in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Annals of Tropical Paediatrics* (2013) 13(2):195-200 <http://europepmc.org/abstract/med/7687117>

15 Agrawal, J. Electrocardiographic and enzymatic correlations with outcome in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Italian Journal of Pediatrics* 2012, 38:33

<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1824-7288-38-33.pdf>

16 Sadoh, W. The Diagnostic Value of Both Troponin T and Creatinine Kinase Isoenzyme (CK-MB) in Detecting Combined Renal and Myocardial Injuries in Asphyxiated Infants (2014). *PLoS ONE* 9(3): e91338. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0091338>

17 Tapia, R. Detection of transitory myocardial ischemia secondary to perinatal asphyxia. *Arch Med Res* 2000; 31 : 377-383. <http://tinyurl.com/qelw4w4>

18 Omokhodion, Serum creatine kinase and creatine kinase-MB isoenzyme activities (1991). *European heart journal*, 12(9), 980-984. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/12/9/980.short>

19 Primhak, R. Myocardial ischaemia in asphyxia neonatorum. *Acta Pediatr Scand* 1985; 74: 595-600. <http://tinyurl.com/nfbteav>

20 Montaldo, P. Cardiac troponin I concentrations as a marker of neurodevelopmental outcome (2014). *Journal of Perinatology*, 34(4), 292-295. <http://www.nature.com/jp/journal/v34/n4/abs/jp20141a.html>

21 Mangshetty, R. Perinatal asphyxia; Cardiac troponin-I; Myocardial damage; Hypoxic ischemic encephalopathy (HIE). *Journal of evolution and medical sciences*. 227-316.

http://jemds.com/latest-articles.php?at_id=6316