

## Estudio comparativo del dosaje de CK total, CK mb y ácido láctico en recién nacidos con asfixia perinatal versus recién nacidos sanos.

*Comparative study on dosage of total CK, CK-mb and lactic acid in neonates with perinatal asphyxia versus healthy neonates.*

Fonseca R\*, Mendieta E, Mir R, Céspedes E, Martínez C, Caballero Bareiro C.

### RESUMEN

**Introducción:** Los dosajes de CK total, CK mb y ácido láctico en la circulación sanguínea son utilizados generalmente como indicadores de gravedad en RN con asfixia perinatal, patología que conlleva un alto riesgo de daño neurológico en el mismo. La detección temprana de la gravedad de la misma permitiría un manejo precoz y adecuado del niño, pudiendo disminuir la morbi-mortalidad de los mismos.

**Objetivo:** Comparar los valores de CK total, CK mb y ácido láctico en recién nacidos con asfixia perinatal, con los obtenidos en recién nacidos sanos.

**Metodología:** Estudio observacional, prospectivo, comparativo. La población de estudio fue dividida en 2 grupos. En el Grupo I: se incluyeron 104 RN de término con diagnóstico de asfixia perinatal. Periodo: mayo 2002 – agosto 2004; y en el Grupo II: 96 RN. Periodo: junio 2002 - marzo 2003. A los RN incluidos se les realizó determinaciones de CK total, CK mb y ácido láctico al nacimiento.

**Resultados:** De los RN del Grupo I, 31(30%) presentaron asfixia severa, 31(30%) asfixia moderada y 42 (40%) asfixia leve. En el Grupo I el valor medio de la CK total fue de 1037,67 (rango: 5488 – 80), CK mb 164,67 (rango: 1760 – 5) y ácido láctico 2,43 (rango: 5,5 – 0,6), siendo que en los RN con asfixia severa el valor medio de CK total fue de 975,01, de CK mb 256,08 y el de ácido láctico 2,76; en los RN con asfixia moderada CK total 1256,86, de CK mb 144,34 y de ácido láctico 2,67; y en los RN con asfixia leve fue de CK total 956,54, CK mb 114,02 y ácido láctico 2,43. En el Grupo II el valor medio de CK total fue 420,13 (rango: 1672 – 84), de CK mb 191,21 (rango: 1456 – 10) y de ácido láctico 1,51 (rango: 3,22 – 0,35).

**Conclusión:** Se constató niveles significativamente elevados de CK total y ácido láctico en los RN con asfixia cuando fueron comparados con los RN normales, sin embargo no se constató diferencia de estas enzimas en los diferentes grupos de RN asfixiados. Los valores de CK mb estaban más elevados en aquellos con asfixia severa pero no resulta significativo al compararlo con los del grupo de asfixia moderada y leve y con el grupo II ( $p=0.3$ ); por lo que los valores de estas enzimas no pueden ser considerados para determinar la severidad de la asfixia. Debido a la gran variabilidad observada debería de considerarse otros parámetros para ser asociados directamente con la severidad de la misma.

**Palabras Claves:** asfixia perinatal, indicadores de severidad, CK-mb

### SUMMARY

**Introduction:** Total CK, CK mb and lactic acid dosages are generally used as severity indicators in neonates with perinatal asphyxia, a condition which implies a high risk for neurological damage. The early detection of its severity would allow early and adequate management of the child, permitting a decrease in morbidity and mortality.

**Methods:** Prospective, observational, comparative study. The study population was divided into 2 groups. In group I: were included 104 full term neonates with a diagnosis of perinatal asphyxia. Period: May 2002 to August 2004; and in Group II: 96 neonates. Period: June 2002 to March 2003. The neonates included had determinations of total CK, CK mb and lactic acid at birth.

**Results:** Of the neonates in Group I, 31 (30%) had severe asphyxia, 31 (30%) had moderate asphyxia and 42 (40%) had mild asphyxia. In group I the average value of total CK was 1037.67 (range: 5488 – 80), CK mb 164.67 (range: 1760-5) and lactic acid 2.43 (range: 5.5-0.6), where in those with severe asphyxia the average value of total CK was 975.01, CK mb 256.08 and lactic acid 2.76; in those with moderate asphyxia total CK was 1256.86, CK mb 144.34 and lactic acid 2.67; and in those with mild asphyxia total CK was 956.54, CK mb 114.02 and lactic acid 2.43. In group II the average value of total CK was 420,13 (range: 1672 – 84), CK mb 191,21 (range: 1456-10) and lactic acid 1,51 (range: 3,22 – 0,35).

**Conclusion:** Significantly high levels of total CK and lactic acid were detected in neonates with asphyxia in comparison with normal neonates, however, no differences were found between the different groups of asphyxiated neonates. CK mb values are higher in those with severe asphyxia, but there is no significant difference in comparison with those in the moderate asphyxia and mild asphyxia groups and with group II ( $p=0.3$ ), so the values of these enzymes can not be considered to determine the severity of the asphyxia. Due to the great variability observed, other parameters should be evaluated in their association with the severity of asphyxia.

**Key words:** perinatal asphyxia, severity indicators, CK-mb

\*) Departamento de Neonatología - Centro Materno Infantil – Hospital de Clínicas – UNA. San Lorenzo, Paraguay

## INTRODUCCIÓN

La asfixia perinatal es todavía un problema clínico mayor que conduce a una alta mortalidad perinatal y morbilidad neurológica. (1). Anualmente cerca de 4000000 de recién nacidos son afectados por esta entidad alrededor de todo el mundo; y aproximadamente 1000000 muere e igual número desarrolla secuelas neurológicas. (2,3).

En el Paraguay el 93% de los niños que fallecen son menores de un año, de estos el 59% ocurre en menores de 28 días, siendo el 38% de estos últimos debidas a lesiones relacionadas al parto, constituyéndose esta última como la primera causa de mortalidad infantil en el Paraguay; dentro de esta clasificación el diagnóstico de asfixia perinatal y asfixia del nacimiento se ha mantenido en primer lugar correspondiéndoles el 60% de los decesos. (4,5)

La misma continua siendo uno de los puntos más controversiales en la neonatología; al punto de ser considerada por algunos como uno de los términos peor empleados en la medicina; "todos sabemos que es pero no podríamos definirla fácilmente". (6,7).

A fines del presente estudio la definición más aceptada de asfixia perinatal es: síndrome clínico caracterizado por depresión cardiorrespiratoria, cianosis y palidez; secundario a hipoxemia y/o isquemia, y fisiopatológicamente caracterizada por hipoxemia, retención de CO<sub>2</sub> y acidosis metabólica. (8,9).

En el feto y en el recién nacido es un proceso de curso progresivo, pero potencialmente reversible. (10). Se puede afirmar que la duración del proceso asfíctico es un factor decisivo para el pronóstico del neonato; por lo que es muy importante evaluar todos los factores que pueden contribuir a la asfixia, de manera a corregirlos precozmente para evitar la afectación de múltiples órganos. (7,9).

Se han descrito no menos de cinco mecanismos principales de asfixia en el neonato durante el trabajo de parto, el parto y el posparto inmediato que incluyen: 1) Interrupción de la circulación umbilical, 2) Alteración del intercambio de gases en la placenta, 3) Riego materno inadecuado, 4) Deterioro de la oxigenación materna y, 5) Incapacidad del recién nacido para la inflación pulmonar y transición con éxito de la circulación fetal a la cardiopulmonar. (8,9).

Estos mecanismos hacen que exista una secuencia de eventos celulares no observables clínicamente como ser: alteración del intercambio gaseoso --> falla primaria de energía --> mecanismos de citotoxicidad --> falla secundaria de energía --> muerte neuronal; además de unos indicadores clínicos de estos eventos pero que son inespecíficos: disminución del crecimiento fetal, anomalías de la frecuencia cardiaca fetal, acidosis en sangre de cordón, puntuación de APGAR bajo y, encefalopatía neonatal. (6).

La afectación de múltiples órganos se realiza en

forma secuencial debido a la redistribución del gasto cardiaco fetal que disminuye en estructuras básicas (lechos de piel y músculo esquelético) y vísceras no vitales (riñones, aparato digestivo, hígado e incluso pulmones) hacia corazón, cerebro y suprarrenales. (7) Se produce esto como respuesta al aumento súbito de catecolaminas, incremento en la extracción de oxígeno y alteración de la utilización del sustrato energético. (7,10).

Considerando la secuencia de afectación orgánica durante la asfixia; surge la siguiente interrogante de: ¿qué elementos o parámetros laboratoriales de fácil acceso y costo reducido podrían considerarse como válidos para indicadores de severidad en la asfixia? De esta manera se podría prever un manejo precoz y adecuado al recién nacido a fin de disminuir la morbi - mortalidad causada por la asfixia.

En el presente trabajo; se consideraron los siguientes marcadores bioquímicos: CK total (reserva energética del músculo), CK mb (del músculo cardiaco) y ácido láctico (producto del metabolismo anaeróbico) (11,12); observándose el comportamiento de los mismos en neonatos con diagnóstico de asfixia perinatal en sus diversos grados y se los comparó con los valores obtenidos de estos mismos parámetros laboratoriales en recién nacidos sanos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, prospectivo, comparativo. Fueron incluidos neonatos nacidos en el Centro Materno Infantil, nacidos en dos periodos distintos.

Los criterios utilizados para el diagnóstico de asfixia perinatal fueron:

- \* Sufrimiento fetal agudo.
- \* Acidosis fetal (pH umbilical < 7,11).
- \* Requerimiento de algún tipo de reanimación.
- \* APGAR < 3 al minuto y/o < 7 a los cinco minutos.
- \* Manifestaciones asfícticas clínicas:
  - Encefalopatía hipóxica - isquémica.
  - Aspiración de meconio.
  - Hipertensión pulmonar persistente.
  - Insuficiencia renal aguda.
  - Shock cardiogénico.

La confirmación de dos o más de estos criterios hacen el diagnóstico de asfixia.

Se clasificó a la asfixia en leve, moderada y grave según los siguientes criterios:

- \* Asfixia perinatal leve:
  - Sufrimiento fetal agudo.
  - pH umbilical > 7,11.
  - APGAR < 3 al minuto y/o < 7 a los cinco minutos.
  - Ausencia de síntomas.
- \* Asfixia perinatal moderada:
  - Sufrimiento fetal agudo.
  - APGAR entre tres y cinco a los cinco minutos

- pH umbilical < 7,11
- Ausencia de síntomas o presencia de dificultad respiratoria no atribuible a manifestación asfíctica (taquipnea transitoria del recién nacido).

\* Asfixia perinatal severa:

- Sufrimiento fetal agudo.
- APGAR < 3 a los cinco minutos.
- pH umbilical < 7,0.
- Aparición de manifestaciones asfícticas clínicas.

En los recién nacidos con diagnóstico de asfixia se completó una ficha técnica, que reunía los siguientes datos: fecha del nacimiento, nombre de la madre, edad materna, paridad, número de controles perinatales, existencia de patología materna, trastorno del parto, vía del nacimiento, existencia de patología neonatal, sexo, edad gestacional, APGAR al minuto y a los cinco minutos, que el paciente haya requerido alguno de los siguientes ítems: ventilación, masaje cardíaco, adrenalina, bicarbonato, intubación para reanimación, intubación post reanimación. Se consideraron los siguientes parámetros bioquímicos: pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, bicarbonato, déficit de base, Ck total, Ck mb, ácido láctico. Ecocardiografía, unidad a la que ingresó, edad al alta u óbito y diagnósticos asociados.

A efectos del estudio se consideraron de la mencionada ficha: APGAR al minuto y a los cinco minutos, requerimiento de reanimación, pH, Ck total, Ck mb, ácido láctico y diagnósticos asociados.

El material sanguíneo fue extraído del cordón umbilical por punción de la vena umbilical en los recién nacidos sanos, y en aquellos con diagnóstico de asfixia, dentro de las primeras dos horas de vida; los mismos fueron procesados en el laboratorio del Centro Materno Infantil, por el método UV optimizado (IFCC) y lactato PAP. Los datos fueron analizados en el sistema Epi Info. 6.04.

La población analizada fue dividida en 2 grupos. En el Grupo I: se incluyeron 104 recién nacidos de término con diagnóstico de asfixia perinatal nacidos en el periodo comprendido entre mayo del 2002 y agosto del 2004; y en el Grupo II: 96 neonatos sanos nacidos en el periodo comprendido entre junio 2002 y marzo 2003. A los RN incluidos se les realizó determinaciones de CK total, CK mb y ácido láctico al nacimiento, previo consentimiento de los padres.

### RESULTADOS

De los 104 (ciento cuatro) Recién Nacidos incluidos en el Grupo I: 30% (n: 31) presentaron asfixia severa, asfixia moderada 30% (n: 31) y 40% (n: 42) asfixia leve. En el Grupo I el valor medio de la CK total fue de 1037,67 (DE: ± 943,53), CK mb 164,67 (DE: ± 270,47) y ácido láctico 2.43 (DE: ± 1,26). Tabla 1. Fig. 1 y 2

Tabla 1. Resultados generales

	CK total	CK mb	Ácido Láctico
Promedio	1037,67	164,67	2,57
Mediana	800	96	2,3
DE	943,53	270,47	1,26
Máximo	5488	1760	5,5
Mínimo	80	5	0,6

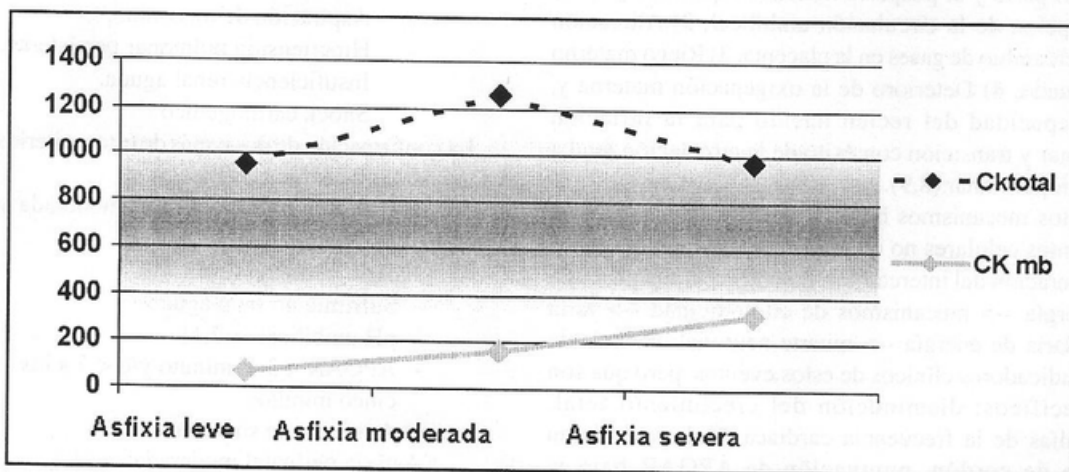


Figura 1. Comportamiento de CK total y CK mb según severidad de la asfixia

El promedio total del grupo II fue de: CK total 420,13 (DE:  $\pm 284,26$ ), CK mb 191,21 (DE:  $\pm 254,18$ ), ácido láctico 1,51 (DE:  $\pm 0,63$ ). Con valores máximos y mínimos respectivamente de CK total: 1672 – 84 U/l; CK mb: 1456 – 10 U/l y ácido láctico: 3,22 – 0,35 mmol/l. Tabla 2.

En los Recién Nacidos con asfixia severa el valor medio de CK total fue de 975,01 (DE:  $\pm 712,34$ ), de CK

mb 256,08 (DE:  $\pm 431,59$ ) y el de ácido láctico 2,76 (DE:  $\pm 1,49$ ). Tabla 3. En este grupo 8/31 (25,8%) nacieron por cesárea y 23/31 (74,2%) por vía vaginal.

En los RN con asfixia moderada el promedio fue: CK total 1256,86 (DE:  $\pm 1335,29$ ), de CK mb 144,34 (DE:  $\pm 205,4$ ) y de ácido láctico 2,67 (DE:  $\pm 1,07$ ). Tabla 4; de los mismos 11/31 (35,5%) nacieron por cesárea y 20/31 (64,5%) por parto vaginal.

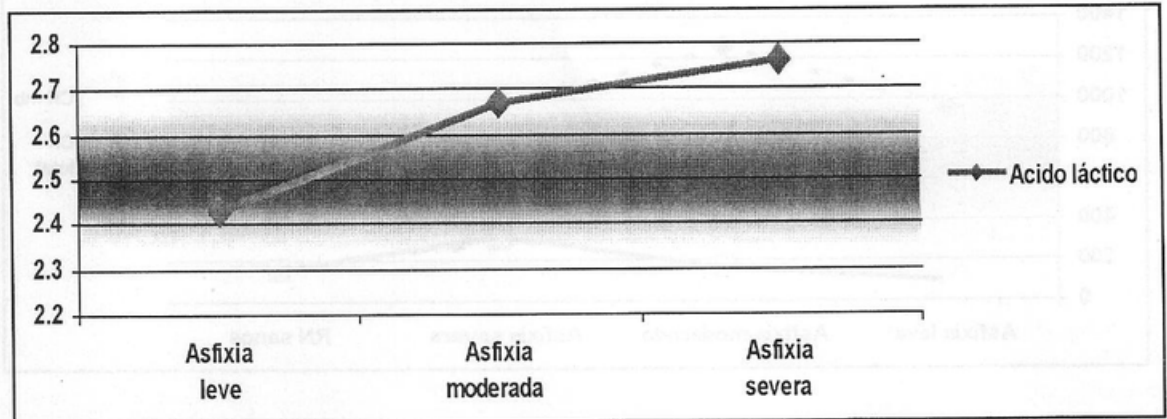


Figura 2. Comportamiento del Ácido Láctico según severidad de la asfixia.

Tabla 2. Resultados de Recién Nacidos Sanos.

	CK total	CK mb	Ácido Láctico
Promedio	420,13	191,21	1,51
Mediana	336,5	111	1,41
DE	284,26	254,18	0,63
Máximo	1672	1456	3,22
Mínimo	84	10	0,35

Tabla 3. Valores en Recién Nacidos con Asfixia Severa

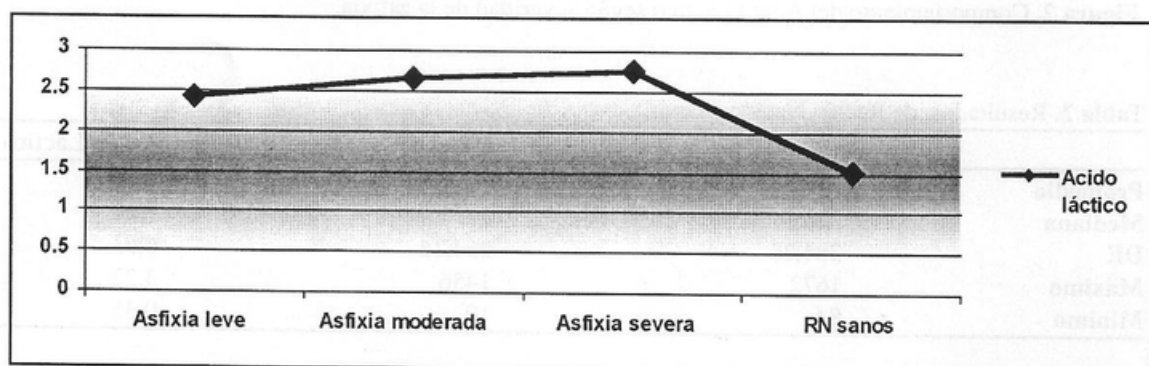
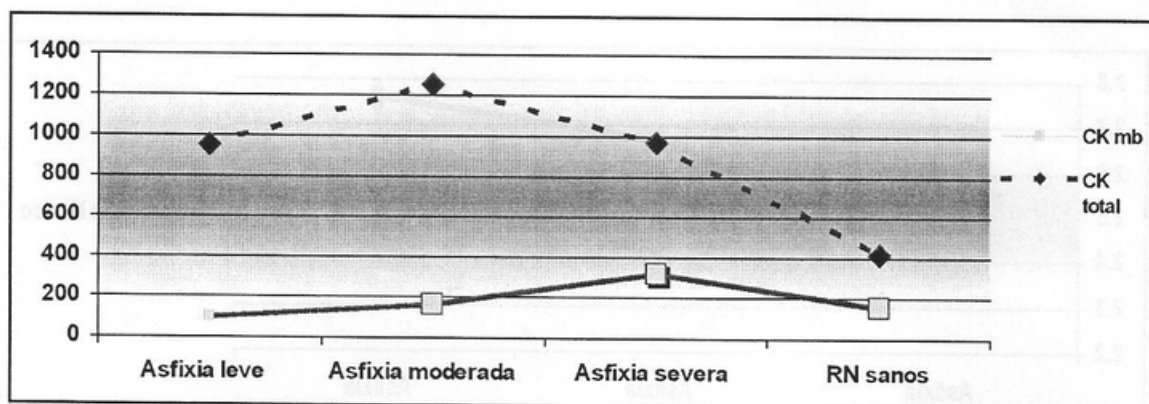
	CK total	CK mb	Ácido Láctico
Promedio	975,01	256,08	2,76
Mediana	869	113	2,55
DE	712,34	431,59	1,49
Máximo	3494	1760	5,5
Mínimo	112	5	0,72

Tabla 4. Valores en Recién Nacidos con Asfixia Moderada.

	CK total	CK mb	Ácido Láctico
Promedio	1256,86	144,34	2,67
Mediana	637	79	2,3
DE	1335,29	205,4	1,07
Máximo	5488	820	5
Mínimo	80	10	0,95

**Tabla 5.** Valores en Recién Nacidos con Asfixia Leve.

	CK total	CK mb	Ácido Láctico
Promedio	956,54	114,02	2,43
Mediana	793	96	1,3
DE	784,53	85,48	1,26
Máximo	3620	92	4,7
Mínimo	100	21	0,6



**Figuras 3, 4.** Valores comparativos entre Grupo I y Grupo II.

En los RN con asfixia leve los valores medios encontrados fueron: CK total 956,54 (DE:  $\pm 784,53$ ), Ck mb 114,02 (DE:  $\pm 85,84$ ), y ácido láctico 2,43 (DE:  $\pm 1,26$ ). Tabla 5. Estos neonatos nacieron 12/42 (28,6%) por cesárea y 30/42 (71,4%) por vía vaginal.

Se constató comparando los valores a los obtenidos en el grupo II: CK total 1038 vs 420 (T= 6.16,  $p < 0.01$ ) y ácido láctico 2.43 vs 1.51 (T=6.45,  $p < 0.01$ ). Valores de CK mb estaban más elevados en aquellos con asfixia severa cuando fueron comparados con los de asfixia moderada, leve y el grupo II (T= 6.06;  $p < 0.3$ ). Fig. 3-4.

### DISCUSIÓN

Si bien se constataron niveles significativamente elevados de CK total y ácido láctico en los RN con asfixia cuando fueron comparados con los RN sanos; los resultados obtenidos en el presente estudio no mostraron di-

ferencias de estas enzimas en los diferentes grupos de RN asfixiados. Los valores de CK mb estaban más elevados en aquellos con asfixia severa pero no resulta significativo al compararlo con los del grupo de asfixia moderada y leve y con el grupo II.

Al considerar, la secuencia de utilización de las reservas energéticas a nivel celular (ATP-adenosin tri fosfato, creatinina fosfato quinasa, glicólisis anaeróbica), en situaciones de mayores requerimientos como por ejemplo un evento hipóxico, se hubiese esperado que estos marcadores sean realmente indicadores de severidad de la asfixia, pero este pensamiento se ve limitado observando que el aumento de la CK Total y el ácido láctico puede verse además en otros procesos como miopatías congénitas y trastornos metabólicos respectivamente.(1,13).

La CK mb no puede ser considerada cardioespecífica

porque si bien la mayor concentración se observa en el músculo cardiaco, puede observarse en pequeñas cantidades (1-2%) en el músculo estriado, especial mente del intestino delgado y el diafragma y que su aparición comienza aproximadamente 4 horas después de iniciado los síntomas (14). De aquí que diversos estudios se han realizado especialmente en pacientes adultos analizando otros marcadores bioquímicos como la mioglobina y la troponina cardiaca I y T (cTn I – cTn T) de manera a que provean mayor sensibilidad y especificidad, y que sean de detección más exacta y precoz de lesión miocárdica.(15-17).

Así diversos trabajos demuestran que la cTn I es un indicador sensible y específico de daño miocárdico en la población adulta y pediátrica (18-20). La gran ventaja de la utilización de cTn I en los pacientes del grupo etario considerado en este estudio es que el nivel sérico del mencionado marcador no es afectado por la edad gestacional, el sexo, el peso de nacimiento ni la vía de nacimiento, lo que la convierte en una inmejorable alternativa como indicador de severidad de la asfixia. (19-21)

El presente trabajo deja en evidencia lo expuesto

anteriormente, no solamente al no obtener valores significantes de CK mb en los diversos grados de asfixia; sino que al probar que hasta fenómenos normales en la vida del ser humano como “nacer”, que si bien es sabido implica una situación de estrés pueden producir movilización de esta enzima presentando una gran variabilidad en sus valores, confirmando la disrelación existente entre los eventos celulares y las manifestaciones clínicas y laboratoriales de la asfixia comúnmente consideradas.(6).

Los valores de estas enzimas no deben entonces determinar la severidad de la asfixia, podrían si ser consideradas como parámetros orientadores del proceso asfíctico.

Conociendo los limitados recursos disponibles para la investigación médica en el Paraguay, con los resultados del presente estudio se alienta a orientar los mismos invirtiendo en la utilización de marcadores bioquímicos específicos de severidad de la asfixia perinatal de manera a adoptar en forma precoz las medidas correspondientes para detener y tratar de revertir los fenómenos asfícticos, y así lograr evitar la secuela más temida de la asfixia perinatal: el daño neurológico.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Willians Ch, Mallard C, Tan W, Gluckman P. Fisiopatología de la asfixia perinatal. *Clínicas de Perinatología*. 1993; 2:327-45.
- 2- World Health Organization. *World Health Report 2002*. Geneva:WHO, 2003.
- 3- World Health Organization. *Child health and development: health of the newborn*. Geneva:WHO.2003.
- 4- Mendieta E, Battaglia V. Mortalidad neonatal en Paraguay: análisis de indicadores. *Pediatría*. 2001;28(1):12-8.
- 5- Indicadores de Mortalidad 2001 Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Departamento de Bioestadística.
- 6- Urman E. Asfixia perinatal en Recién Nacidos de Término. En: *Sociedad Argentina de Pediatría*, editor. PRONAP 2002. Bs As: SAP;2002.p.34-59.
- 7- Carter B, Haverkamp A, Merenstein G. Definición de Asfixia Perinatal Aguda. *Clínicas de Perinatología* 1993; 2: 311-24.
- 8- González H. Asfixia Perinatal. En: Tapia J, Ventura-Junca P, editores. *Manual de Neonatología*. 2° ed. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2000.p.95-102.
- 9- Ballard R. Estabilización del RN y evaluación inicial. En: Taeusch W, Ballard R, editores. *Tratado de Neonatología de Avery*. 7° ed. Madrid: Ediciones Harcourt S.A.;2000.p.319-33
- 10- Phibbs R. Asfixia. En: Sola A, Rogido M, editores. *Cuidados Especiales del Feto y el Recién Nacido*. Bs As: Científica Interamericana;2001.p.95-102.
- 11- Blanco A. Metabolismo de aminoácidos. En: Blanco A, editor. *Química biológica*. 7° ed. Bs. As.: Editorial El Ateneo;2000.p.279-304.
- 12- Blanco A. Metabolismo de hidrato de carbono. En: Blanco A, editor. *Química biológica*. 7° ed. Bs. As.: Editorial El Ateneo;2000.p.215-46.
- 13- Balcells A. *La clínica y el laboratorio* 17° ed. Barcelona: Masson S.A.;1997.p.63-138.
- 14- Puleo P, Meyer D, Wather C. Use of rapid assay of subform of creatine kinase MB to diagnose or rule out myocardialinfarction. *N Engl J Med*. 1994;33:561-6.
- 15- Quirós J, Villanueva H, García D. Mioglobina/CK MB: un método de diagnóstico rápido en el infarto agudo de micardio. *Rv Cubana Cardiol Cir Cardiovasc*. 1999;13(1):40-5.
- 16- Ilva T, Eriksson S, Lund J, Porela P, Mustonen H, Pettersson K, et al. Improved early risk stratification and diagnosis of myocardial infarction, using a novel troponin I assay concept. *Eur J clin Invest*. 2005;35(2):112-6.
- 17- Chen L, Guo X, Yang F. Role of heart-type fatty acid binding protein in early detection of acute myocardial infarction in comparison with cTnI, CK-MB and myoglobin. *L Huazhong Univ Sci Technolog Mrd Sci*. 2004;24(59):449-59.
- 18- Borke W, Munkeby B, Morkrid L, Thaulow E, Saugstad O. Resuscitation with 100% does not protect the myocardium in hipoxic newborn piglets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*2004;89:F156-60.
- 19- Hirsch R, Landt Y, Porter S. Cardiac troponin I in pediatrics: normal values and potential use in the assessment of cardiac injury. *J Pediatr*. 1997;130:872-7.
- 20- Lipshultz S, Rifai N, Sallan S. Predictive value of cardiac troponin T in pediatric patients at risk for myocardial injury. *Circulation*. 1997;96:2641-8.
- 21- Clark S, Newland P, Yoxal C. Cardiac troponin T in cord blood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*.2001;84:F34-7.