

**CARACTERÍSTICAS OPERATIVAS DE CPK-MB Y TROPONINA 1 PARA EL
DIAGNÓSTICO DE COMPROMISO MIOCÁRDICO EN NEONATOS
ASFIXIADOS**

MARTHA LILIANA COLON MD.

OSCAR OVALLE MD.

GLORIA TRONCOSO MD

**FUNDACION CARDIOINFANTIL
UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA
FELLOW DE NEONATOLOGIA
BOGOTA OCTUBRE 2011**

**Bogotá D.C., Octubre de 2011
Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario
Facultad de Medicina**

Departamento de Pediatría

Características Operativas de CPK–MB y Troponina 1 para el Diagnóstico de Compromiso Miocárdico en Neonatos Asfixiados

Línea de investigación Neonatología y Cardiología pediátrica

Fundación Cardioinfantil

Clínica Maternoinfantil Saludcoop

Investigación de Postgrado

Servicio de Neonatología Clínica Materno Infantil – SaludCoop

Investigadores:

Martha Liliana Colón MD, Pediatra, Aspirante al título de Neonatóloga Universidad
Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Gloria Troncoso MD, Neonatóloga. Docente del Departamento de Pediatría de la
Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Directora de la Unidad
de Cuidados Neonatales de la Fundación Cardioinfantil

Oscar Ovalle, MD, Neonatólogo. Docente del Departamento de Pediatría de la Universidad
Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Director de la Unidad de Cuidado
Neonatal de la Clínica Maternoinfantil de Saludcoop

Asesoría Metodológica y estadística

Oficina de Investigaciones

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos Emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

Agradecimiento

A la Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, por su apoyo en todo el proceso académico del postgrado y en la actividad investigativa.

A mi amada familia Rodolfo, Pablo y Camila por ser el soporte para seguir adelante en mi carrera profesional.

Tabla de contenido

1. Introducción.....	8
2. Planteamiento del Problema	9
3. Justificación	10
4. Marco Teórico.....	11
5. Objetivos.....	16
5.1. Objetivo General	16
5.2. Objetivos Específicos	16
6. Metodología.....	17
6.1. Tipo y Diseño General del Estudio	17
6.2. Población de Referencia y Muestra.....	17
6.2.1. Criterios de inclusión:	18
6.2.2. Criterios de exclusión:	18
6.3. Variables.....	18
6.4. Hipótesis.....	21
6.5. Técnicas y Procedimiento para la Recolección de Información	21
7. Materiales y Métodos.....	22
8. Plan de Análisis.....	24
9. Aspectos Eticos	25
10. Cronograma.....	26
11. Presupuesto	28
12. Resultados	29
13. Discusión.....	34
14. Conclusiones	36
Anexo 1	37
Anexo 2	38
Anexo 3	39
15. Bibliografía	40

Lista de Tablas

Tabla 1. <i>Características de los recién nacidos al momento del nacimiento</i>	29
Tabla 2. <i>Hallazgos clínicos posterior al nacimiento</i>	30
Tabla 3. Hallazgos ecocardiográficos evidenciados posterior al nacimiento	31

RESUMEN

CARACTERÍSTICAS OPERATIVAS DE CPK-MB Y TROPONINA 1 PARA EL DIAGNÓSTICO DE COMPROMISO MIOCÁRDICO EN NEONATOS ASFIXIADOS

Introducción La asfixia perinatal es una condición grave que afecta un porcentaje importante de neonatos. Su diagnóstico puede dificultarse requiriendo la aplicación de pruebas altamente confiables. La investigación de novedosas formas para su diagnóstico es una prioridad por las implicaciones que tiene para el neonato. El presente trabajo evalúa la capacidad diagnóstica de TPN 1 y CPK MB en la detección temprana del compromiso miocárdico por asfixia en neonatos que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo con sospecha de compromiso asfíctico durante el trabajo de parto o el parto

Metodología: Se realizó un estudio de pruebas diagnósticas en 68 neonatos asfixiados, nacidos en la Clínica Materno Infantil SaludCoop que cumplieron con criterios de asfixia al nacer; Se compararon los niveles de CPK-MB y Troponina 1 tomados a las 24 horas del nacimiento, con los parámetros de evaluación de compromiso miocárdico clínicos y ecocardiográficos.

Resultados: La sensibilidad de la CPK-MB y la Troponina 1 para el diagnóstico de disfunción miocárdica fue 83,3% con una especificidad de 91,9%, permitiendo inferir la potencial utilidad de su aplicación en escenarios donde la ecocardiografía fetal no es asequible.

Discusión: Es posible incluir muestras bioquímicas marcadoras de disfunción miocárdica en el protocolo de manejo de neonatos con sospecha de asfixia que ingresan a la unidad de cuidado intensivo. El espectro de alteraciones observadas en un neonato asfixiado hacen que la valoración de la lesión cardíaca como órgano blanco tenga importantes repercusiones en la precisión del diagnóstico, la aproximación al manejo y el establecimiento del pronóstico.

Palabras Clave: Disfunción cardíaca, troponina 1, CPK MB, neonatos, asfixia perinatal, ecocardiografía neonatal, disfunción cardíaca, mortalidad

1. Introducción

La asfixia perinatal es una causa frecuente de morbilidad perinatal y sus secuelas tienen una repercusión importante en el corto y largo plazo en el individuo, la familia y la sociedad.

El compromiso sistémico a causa de la hipoxia-isquemia es variado con secuelas a corto y largo plazo leves a severas. Muchos son los órganos que sufren a causa del episodio asfíctico, sistema nervioso central, riñones, corazón y tracto gastrointestinal, con secuelas definitivas y mala calidad de vida para los pacientes y sus familias.

Desde el punto de vista miocárdico, se sabe que la asfixia lleva a su disfunción y es vital establecer la magnitud del compromiso para determinar el manejo a seguir. Tradicionalmente los protocolos de manejo del recién nacido asfixiado recomiendan la realización de enzimas cardíacas, electrocardiograma, ecocardiograma con el fin de evaluar la injuria miocárdica.

Las enzimas cardíacas, hacen parte de los protocolos de las unidades neonatales, sin embargo se sabe que diferentes factores son capaces de alterar su valor sin que esto signifique que exista lesión miocárdica aumentando así la estancia hospitalaria y el número de intervenciones y procedimientos que en ciertas ocasiones no son necesarios.

Aunque la evaluación ecocardiográfica es un método confiable para la identificación del compromiso miocárdico del neonato asfixiado, su realización requiere un recurso humano, técnico y tecnológico especializado.

Se plantea entonces un diseño de un estudio de prueba diagnóstica en el que se realizara la comparación diagnóstica planteada en un grupo de neonatos con diagnóstico de asfixia perinatal, se establecerán los niveles de enzimas – CPK MB y Troponina I, se determinará la presencia de disfunción miocárdica mediante la realización de ecocardiografía / valoración clínica como estándar de diagnóstico y se calcularán las características operativas de las pruebas.

2. Planteamiento del Problema

El presente proyecto pretende resolver la siguiente pregunta de investigación: **Cuáles son las características operativas de los niveles de Troponina 1 y CPK MB tomadas a las 24 horas del nacimiento en neonatos asfixiados nacidos en la Clínica Maternoinfantil de Saludcoop al compararlas con los hallazgos ecocardiográficos y clínicos?**

3. Justificación

La asfixia perinatal es una situación frecuente en las unidades de cuidado intensivo neonatal. Son causa frecuente de asfixia perinatal el compromiso agudo o crónico de la función placentaria, alteraciones del cordón umbilical, distocias etc.

El compromiso sistémico a causa de la hipoxia-isquemia es variado con secuelas a corto y largo plazo leves a severas. Muchos son los órganos que sufren a causa del episodio asfíctico, sistema nervioso central, riñones, corazón y tracto gastrointestinal, con secuelas definitivas y mala calidad de vida para los pacientes y sus familias.

Aunque el compromiso generado por la asfixia perinatal es generalizado, la evaluación individual del compromiso de algunos sistemas orgánicos tiene particular importancia en términos de terapia y pronóstico y se enfrenta a desafíos importantes en cuanto a la definición de las mejores estrategias para su diagnóstico.

Si bien la evaluación ecocardiográfica es una forma rápida y confiable en el establecimiento del compromiso miocárdico del recién nacido asfixiado, su implementación no es sencilla dada la complejidad del recurso necesario en términos de personal especializado y equipos.

La medición de las enzimas cardiacas es una forma práctica, rápida y económica de abordar el problema del diagnóstico de la disfunción miocárdica secundaria en neonatos asfixiados en escenarios donde la tecnología necesaria para la realización del estudio ecocardiográfico no es fácil.

El presente estudio pretende establecer las características operativas de diagnóstico (Sensibilidad, Especificidad y Valores predictivos) de las enzimas CPK MB y Troponina I en neonatos asfixiados como predictores de compromiso miocárdico secundario.

4. Marco Teórico

La asfixia se define como un aporte inadecuado de oxígeno a los tejidos que se produce por dos mecanismos principales: hipoxemia e isquemia. Esta carencia de oxígeno y/o flujo puede dañar transitoriamente una célula o destruirla totalmente produciendo su muerte.(1)

Este daño celular se produce en todas la células del organismo, en mayor o menor grado, cuando hay un proceso asfíctico. Afortunadamente, para los recién nacidos hay mecanismos de protección de áreas vitales para el ser humano que favorecen sistemas tan importantes como el corazón y el sistema nervioso central (SNC), mediante la redistribución del flujo durante el fenómeno hipóxico o isquémico (2)

El fenómeno hipóxico se puede presentar:

- In útero, con aportes insuficientes de oxígeno por la placenta.
- Post natal, por problemas respiratorios o por apnea.
- En casos de persistencia del patrón de circulación fetal o cardiopatías.

Este fenómeno hipóxico/isquémico produce una serie de cambios que contribuyen al daño tisular y que además se comportan como marcadores del fenómeno mismo: hipercapnia, acidosis metabólica, hipotensión, redistribución del flujo, consumo de glucosa, glicólisis, glucogenólisis, gluconeogénesis, disminución del ATP, entre otros. Es por esta razón que la presencia de acidosis metabólica severa en sangre de cordón o en las primeras horas post parto puede indicar la existencia de asfixia neonatal (3,4)

Aunque todas las células del organismo sufren por la falta de oxígeno, hay algunos sistemas que se han asociado más directamente a la carencia de oxígeno o configuran un síndrome específico (7)

- Encefalopatía hipóxico/isquémica
- Isquemia miocárdica
- Insuficiencia renal aguda
- Enterocolitis
- Ictericia

4.1. Isquemia Miocárdica

El organismo en su sistema cardiovascular depende del gasto cardiaco para mantener el aporte de oxígeno a los tejidos y responde a la asfixia con una redistribución del flujo, de acuerdo con los requerimientos metabólicos de cada tejido y cada órgano.

Esta redistribución depende del gasto de los otros órganos; si los otros órganos no vitales disminuyen su flujo, los órganos que dependen y que no pueden prescindir del flujo de sangre, como el corazón y el cerebro, pueden mantener el metabolismo, por lo menos por un corto tiempo ya que son vitales para la sobrevivencia.(7)

Como ayuda hay un control sistémico con sustancias humorales en las que tienen un papel especial las catecolaminas y un control neurológico que utiliza el sistema autónomo para regular el flujo de sangre como se ha demostrado en estudios básicos (7.1)

Estos mecanismos tienen una ayuda local que modifica la resistencia para permitir un mayor o menor paso de sangre por cada órgano, que además puede lentificar el flujo produciendo un aumento de la extracción de oxígeno mediante el uso de esfínteres capilares y de vénulas y como segunda opción una modificación de pH local que modifica la curva de hemoglobina hacia la derecha haciendo la hemoglobina menos afín por el oxígeno y permitiendo su liberación a concentraciones más bajas (8)

El miocardio del recién nacido trabaja cerca de las capacidades máximas, tiene menor capacidad para generar tensión y acortamiento. Estas carencias se deben a las diferencias microestructurales:

- Las fibras tienen orientación desordenada, mayor contenido acuoso y menor cantidad de elementos contráctiles.
- La longitud de las fibras es menor con pocos sarcómeros.

Las miofibrillas tienen menor volumen y su adecuado acoplamiento solo se logra en los extremos de la fibra. Tienen menor cantidad de mitocondrias lo que hace que su capacidad metabólica sea limitada.

- El retículo sarcoplásmico inmaduro lo hace dependiente de la concentraciones séricas de calcio (9,10)

Desde el punto de vista funcional, el miocardio inmaduro es menos complaciente y responde menos al aumento de la precarga. El músculo cardiaco, a pesar de ser capaz de manejar cargas importantes comparadas con el del adulto, tiene que trabajar al máximo ya que durante la vida fetal manejaba las resistencias bajas de la placenta (1,11)

El corazón del recién nacido se caracteriza por un gasto cardiaco alto, su contractilidad tiene poca reserva, por lo tanto no es sorprendente la poca tolerancia que tiene el neonato a una demanda para aumentar el gasto cardiaco. La única forma de aumentar este gasto es incrementando la frecuencia cardíaca con la limitante de la disminución del llenado que llega fácilmente a un nivel crítico, además se altera la perfusión coronaria y aumenta el consumo de oxígeno(10,2).

4.1.1. Síndromes Clínicos De Isquemia Miocárdica

Tradicionalmente se han descrito tres síndromes clínicos definidos como consecuencia de la isquemia miocárdica y considerados como entidades independientes aunque tengan mucho en común:

- Estados de hipoperfusión (isquemia miocárdica)
- Regurgitación tricuspídea o mitral transitorias

- Hipertensión pulmonar persistente

Frecuentemente, como resultado de una hipoxia perinatal, se observa el cuadro clínico denominado *isquemia miocárdica*. En realidad se trata de un espectro del daño miocárdico que va desde una leve lesión sin repercusión hemodinámica hasta insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y muerte.

Los pulsos periféricos están disminuidos a pesar de una gran actividad precordial, puede auscultarse un galope y/o soplo sistólico en el borde paraesternal izquierdo como consecuencia de una insuficiencia tricuspídea o mitral, secundaria a necrosis del músculo papilar, fenómeno que ocurre con frecuencia en la asfixia perinatal severa.

La troponina T (cTnT) ha sido utilizada ampliamente como marcador en el diagnóstico de daño miocárdico en adultos y niños mayores. La troponina cardíaca es una proteína filamentosa contráctil cardioespecífica presente en altas concentraciones en el miocardio. Los estudios en adultos demuestran que cTnT es liberada rápidamente a la circulación después de un infarto agudo de miocardio, con unas concentraciones séricas pico durante las primeras 24 horas.(6) A diferencia de la CPK MB, las concentraciones séricas de cTnT no cambian con la edad gestacional en neonatos sanos (5,8)

La Troponina I (TnI) es una subunidad del complejo de la Troponina. Junto con las otras sub unidades (C y T), la Troponina I es fundamental en el proceso de contracción del músculo.

Se describen a su vez tres isoformas, de las cuales la cardíaca (cTnI) es específica como marcador de lesión miocárdica. Su detección en la sangre periférica se produce en las siguientes 4 – 6 horas al evento isquémico y el pico máximo de concentración se produce entre las 8 y 28 horas y sus niveles se sostienen 3 a 10 días después de la lesión de la fibra miocárdica por isquemia.

Su alto nivel de especificidad, superior a otros marcadores séricos de isquemia miocárdica hacen de la cTnI una prueba útil en el escenario clínico donde se comprometen otros sistemas orgánicos cuyo daño pueda producir elevación enzimática ej LDH, CPK etc.

Desde el punto de vista de utilidad diagnóstica en Infarto Agudo en adultos, la cTnI se encuadra en los criterios de la OMS y la Junta de la Sociedad Europea de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología. Escenario distinto en neonatos donde no existe tanta claridad en su utilización como indicador de lesión asfíctica en neonatos.

Existen publicados en la literatura algunos reportes que establecen los rangos de normalidad para la TnI en neonatos en distintas edades gestacionales.(12)

La medición de la Troponina I se realizara con el kit AxSIM Troponin-I ADV System producto registrado por Laboratorios Abbot. Que consiste en un inmunoensayo de micropartículas enzimáticas diseñando para la medición cuatitativa de la Troponina I o Tn I.

La recolección de la muestra se realiza de acuerdo con las recomendaciones de la casa fabricante teniendo en cuenta las siguientes recomendaciones.

1. Se realiza la toma en tubo heparinizado.
2. La prueba se realiza sobre plasma
3. La muestra debe ser centrifugada
4. La muestra centrifugada y separada de los elementos formes puede ser almacenada hasta 24 horas a temperatura de 2- 8 grados centígrados.
5. Todos los especímenes almacenados mas de 24 horas deben se re centrifugados.
6. Todas las muestras pueden ser almacenadas hasta 30 días congeladas o temperatura de -10 grados.
7. No se deben usar muestras con sospecha de contaminación bacteriana
8. El volumen mínimo de muestra es 271 ul.

5. Objetivos

5.1. Objetivo General

Estimar las características operativas (Sensibilidad, Especificidad, Valores Predictivos y Razones de Probabilidad) de las enzimas CPK MB y Troponina I en el diagnóstico del compromiso miocárdico en neonatos con asfixia perinatal cuando se comparan con el estándar de diagnóstico.

5.2. Objetivos Específicos

- Determinar los valores de CPK-MB y Troponina I en la población a estudio.
- Identificar los signos clínicos de compromiso miocárdico.
- Identificar los signos de disfunción ventricular en la misma población mediante el uso de la ecocardiografía.
- Calcular la sensibilidad y especificidad de las enzimas cardíacas en el diagnóstico de la disfunción miocárdica.

- Calcular los valores predictivos de las enzimas cardiacas en el diagnóstico de la disfunción miocárdica.
- Calcular las razones de probabilidad de las enzimas cardiacas en el diagnóstico de la disfunción miocárdica.
- Determinar las características operativas de la Troponina I y CPK-MB en la detección del compromiso miocárdico en neonatos asfixiados.

6. Metodología

6.1. Tipo y Diseño General del Estudio

Estudio de pruebas diagnosticas.

6.2. Población de Referencia y Muestra

La población de referencia estuvo conformada por neonatos nacidos en la Clínica Materno Infantil de SaludCoop durante el período comprendido entre Agosto de 2006 y Octubre de 2009 con una población a estudio caracterizada por aquellos pacientes que cumplan con criterios de asfixia perinatal de diferentes grados de severidad.

La muestra fue tomada por conveniencia, incluyendo la totalidad de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección establecidos durante el período mencionado.

6.2.1. Criterios de inclusión:

Para la participación en esta investigación se tendrá en cuenta el cumplimiento de los siguientes criterios de inclusión:

- Recién nacidos vivos
- Peso mayor de 2000 g.
- Nacidos en la Clínica materno-infantil de Saludcoop con diagnóstico de asfixia perinatal de diferentes grados de severidad.

6.2.2. Criterios de exclusión:

Así mismo se tendrán en cuenta los siguientes criterios de exclusión:

- Cardiopatías congénitas.
- Sepsis.
- Malformaciones mayores: hernia diafragmática, malformaciones de la pared abdominal, del tubo neural.
- Errores innatos del metabolismo.
- Efectos secundarios a sedación materna.

6.3. Variables

Nombre	Definición	Naturaleza de la variable	Escala de medición	Codificación
<i>Edad</i>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento, expresado en días	Cualitativa	Intervalo	#
<i>Genero</i>	Clasificación del individuo de acuerdo a sus características sexuales secundarias	Cualitativa	Nominal	1= Masculino 2= Femenino
<i>Peso al nacer</i>	Medición del peso corporal del recién	Cuantitativa	Intervalo	####

	nacido al momento del nacimiento, expresado en gramos			
<i>Ballard</i>	Estimación de la edad gestacional de acuerdo a la escala de Ballard	Cualitativa	Nominal	1= 38 2= 39 3= 40
<i>APGAR</i>	Evaluación del grado de adaptación neonatal al momento del nacimiento de acuerdo a la escala de APGAR	Cualitativa	Nominal	
<i>Tipo de parto</i>	Hace referencia al tipo de parto por el cual nació el neonato	Cualitativa	Nominal	1= Vaginal 2= Cesárea
<i>pH de cordón</i>	Medición del pH de la sangre del cordón umbilical al momento del nacimiento	Cuantitativa	Intervalo	#, #
<i>Monitoría anteparto</i>	Hace referencia a si durante la monitoría fetal realizada previo al parto se detectaron alteraciones	Cualitativa	Nominal	1= Normal 2= Anormal
<i>Aspecto del líquido amniótico</i>	Hace referencia a si en el líquido amniótico se detectó la presencia de meconio	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
<i>Hipertensión pulmonar</i>	Es el hallazgo de una presión arteria pulmonar mayor de 30 mmhg mediante el estudio ecocardiografico	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1= Si 2= No
<i>Hipotensión</i>	Hace referencia a si el recién nacido presentaba una PAM menor del P3 para el peso y o una TA sistólica por debajo del percentil 3 para el peso.	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1= Si 2= No
<i>Regurgitación mitral / tricuspídea</i>	Hace referencia a si el paciente presenta insuficiencia mitral o tricuspídea de acuerdo a los hallazgos ecocardiográficos Características de las valvas, movilidad, prolapso, engrosadas o	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1= Si 2= No

	fusionadas			
<i>Muerte</i>	Hace referencia a si el paciente falleció o no posterior al nacimiento	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1= Si 2= No
<i>CPK - MB</i>	Hace referencia a si el recién nacido presentaba una disfunción miocárdica de acuerdo a los niveles de la enzima CPK MB (niveles por encima de 10% de la CPK TOTAL	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1= Si 2= No
<i>Troponina 1</i>	Hace referencia a si el recién nacido presentaba una disfunción miocárdica de acuerdo a los niveles de la enzima Troponina 1 (niveles por encima de 0.1 mg/dl)	Cualitativa	Nominal, Dicotómica	1= Si 2= No
<i>Bradycardia</i>	Hace referencia a si posterior al nacimiento presentó bradicardia frecuencia cardiaca menor a 100 min	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
<i>Compromiso cardiaco</i>	Hace referencia a si posterior al nacimiento presentó compromiso cardiaco	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
<i>Compromiso renal</i>	Hace referencia a si posterior al nacimiento presentó compromiso renal creatinina mayor a 1	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No
<i>Compromiso cerebral</i>	Hace referencia a si posterior al nacimiento presentó compromiso cerebral, convulsiones estupor .	Cualitativa	Nominal	1= Si 2= No

6.4. Hipótesis

La medición de los niveles de enzimas cardiacas CPK MB y troponina I posterior al nacimiento permite identificar aquellos recién nacidos con disfunción miocárdica secundaria a asfixia neonatal.

6.5. Técnicas y Procedimiento para la Recolección de Información

La información fue recolectada por el investigador principal a partir de una fuente secundaria (revisión de historias clínicas). Una vez seleccionada la población a estudiar se procedió a dicha revisión a partir de la cual se diligenció un formulario de recolección de datos previamente diseñado en el programa Microsoft Excel (Anexo 1). Dicho diligenciamiento fue efectuado teniendo en cuenta la debida codificación de los mismos definida para facilitar el análisis posterior.

Una vez finalizada la base de datos se realizó el respectivo control de calidad de la información, para lo cual se verificó si dentro de la misma existían datos inconsistentes los cuales posteriormente fueron corregidos recogiendo nuevamente esa información a partir del documento fuente.

7. Materiales y Métodos

Para el presente estudio se tomaron Recién nacidos, cuyo nacimiento fue atendido en la Clínica Materno Infantil de SaludCoop y que cumplieron con criterios de asfixia perinatal de diferentes grados de severidad

El manejo de dichos pacientes fue realizado según los protocolos de la unidad de recién nacidos, de tal forma que durante la estancia en la URN se tuvieron en cuenta los requerimientos de soporte inotrópico y ventilatorio por complicaciones derivadas de la asfixia excepto en aquellos casos en que el soporte ventilatorio fuera secundario a problemas distintos a la asfixia.

Se consideró que un paciente cursaba con asfixia perinatal si cumplía con al menos 2 de los siguientes hallazgos:

- a. Evidencia de distress fetal
 - i. Cambios en la monitoria
 - ii. Meconio

- b. Apgar al minuto por debajo de 5 .
- c. Requerimiento de intubación endotraqueal.
- d. Gases arteriales ph en sangre cordón umbilical .

Así mismo se consideró que se tratada de un Neonato Asfixiado si cumplía con alguno de los siguientes hallazgos:

- a. Evidencia de encefalopatía hipoxico isquémica (Criterios de Sarnat).
- b. Falla Multiorganica
 - i. Compromiso renal.
 - ii. Compromiso hematológico.
 - iii. Compromiso gastrointestinal.
 - iv. Compromiso Hepático.

A las 24 horas del nacimiento se determinaron los niveles de CPK, CPK-MB y troponina I para la totalidad de los recién nacidos, y de acuerdo con el protocolo de manejo convencional, se les realizó ecocardiograma, tomando como valores importantes para el estudio: la evaluación estructural, la fracción de acortamiento, fracción de eyección, la disfunción sistó/diastólica. Así mismo se realizó la documentación de los signos clínicos de falla cardíaca del neonato.

Se consideró que un paciente cursaba con compromiso miocárdico si cumplía con alguna de las siguientes características:

- a. Cambios en Ecocardiograma
 - v. Insuficiencia mitral / tricúspidea
 - vi. Hipokinesia de la pared ventricular
 - vii. Fracción de eyección.
 - viii. Hipertensión pulmonar
- b. Hipotensión.
 - ix. PAM menor del P3 para el peso
 - x. TA sistólica por debajo del percentil 3 para el peso
- c. Falla cardíaca congestiva
 - xi. Taquicardia persistente- mas de 160 lat minutos

- xii. Taquipnea – Mas de 60 respiraciones por minuto.
- xiii. Hepatomegalia en ausencia de sepsis.

8. Plan de Análisis

Inicialmente se realizó una estadística descriptiva de los datos recolectados de tal forma que las variables cualitativas fueron expresadas con frecuencias absolutas y porcentajes y las variables cuantitativas con promedios y desviaciones estándar s.

Posteriormente se compararon los resultados de las pruebas en una tabla de contingencia mediante la estimación de sensibilidad y especificidad para las enzimas cardiacas comparadas con los hallazgos del ecocardiograma, considerando una significancia estadística cuando el valor de P fue menor o igual a 0.05.

Para la realización del análisis estadístico se utilizó el programa SPSS.

9. Aspectos Éticos

El estudio a realizar tendrá un riesgo mínimo para el paciente dado que solamente será tomada una muestra de sangre para la medición de enzimas cardíacas, no se interferirá en ninguno de los tratamientos requeridos por el paciente.

La participación del paciente será en forma voluntaria, consultando a los padres, después de explicar en forma completa los objetivos y metodología del estudio así como molestias que pudiera producir. Igualmente serán suministrados los resultados del estudio.

El estudio sigue los lineamientos jurídicos y éticos contemplados en la última modificación de la declaración de Helsinki (Edimburgo Octubre de 2002).

El protocolo de investigación será llevado a comité de ética de la Clínica MaternoInfantil de Saludcoop una vez aprobado por la Universidad del Rosario.

10. Cronograma

CRONOGRAMA	MESES											
	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Búsqueda de literatura												
Diseño del protocolo												
Presentación al comité de investigación y de ética médica												
Recolección de datos												
Proceso de verificación y digitación de la información												

Limpieza y verificación de la base de datos													
Análisis estadístico de los datos													
Generación de conclusiones e informe final													

11. Presupuesto

Se estima que los pacientes hospitalizados, con asfixia neonatal según estadística anterior es de aproximadamente 10 mensuales. En el cuadro siguiente se detallan los gastos del estudio.

Rubros	Cantidad	Valor individual	Valor total
COSTOS DIRECTOS			
Personal			
Investigador Principal		\$ 0	\$ 0
Asesoría Epidemiológica		\$ 0	\$ 0
Asesoría Bioestadística		\$ 0	\$ 0
Total Personal			\$ 0
Investigación			
Pruebas troponina I	60	\$36.000	\$ 2.160.000
Papelería			
Papel Carta	2 Resmas	\$ 10.000	\$ 20.000
Lapiceros	5 Unidades	\$ 2.000	\$ 10.000
Cartuchos de Impresora	1 Unidad	\$ 200.000	\$ 200.000
Disquetes	10 Unidades	\$ 2.000	\$ 20.000
Discos Compactos	5 Unidades	\$ 5.000	\$ 25.000
Fotocopias	100 Hojas	\$ 50	\$ 5.000
Empastes	5 Unidades	\$ 15.000	\$ 75.000
Total Papelería			\$ 305.000
Transporte			
Pasajes Terrestres	50 Pasajes	\$ 1.000	\$ 50.000
Total Transporte			\$ 50.000
Total Costos Directos			\$ 2.920.000
COSTOS INDIRECTOS			
Electricidad	50 Kwh	\$ 200	\$ 10.000
Internet	100 Horas	\$ 1.000	\$ 100.000
Total Costos Indirectos			\$ 60.000
Total Presupuesto			\$ 3.090.000

12. Resultados

Entre Agosto del 2006 y Octubre del 2009, se incluyeron un total de 68 recién nacidos a término o cercanos al término, que cumplieron los criterios de selección establecidos, 51,5% de los cuales pertenecían al género masculino y 48,5% al género femenino. Estos pacientes se caracterizaron por tener edades gestacionales entre las 37 y las 40 semanas, con un promedio de 38 semanas. La edad postnatal en horas en la cual se realizaron las mediciones fue a las 24 horas.

Características al nacimiento

En la mayor parte de los recién nacidos el tipo de parto fue vaginal (60,3%) de tal forma que solo el 39,7% nació a través de una cesárea. Al momento del nacimiento hubo 22 recién nacidos en los que se evidenció la presencia de meconio en el líquido amniótico (32,4%).

Tabla 1. Características de los recién nacidos al momento del nacimiento

<i>Peso</i>	
Promedio \pm ds	3000 \pm 289,58
Mínimo – Máximo	2500 – 3800
<i>BALLARD</i>	
38	26 (38,2%)
39	28 (41,2%)
40	14 (20,6%)
<i>APGAR 1</i>	
3	4 (5,9%)
4	4 (5,9%)
5	31 (45,6%)
6	27 (39,7%)
7	2 (2,9%)
<i>APGAR 5</i>	
5	4 (5,9%)
7	24 (35,3%)
8	36 (52,9%)
9	4 (5,9%)
<i>Tipo de parto</i>	
Vaginal	41 (60,3%)
Cesárea	27 (39,7%)

<i>Monitoría</i>	
Normal	45 (66,2%)
Anormal	23 (33,8%)
<i>pH de cordón</i>	
Promedio \pm ds	7 \pm 0,42
Mínimo - Máximo	6 - 7
Meconio	22 (32,4%)

El pH del cordón umbilical osciló entre 6 y 7 con un promedio de $7 \pm 0,42$.

El promedio de peso al nacer fue 3000 gramos con una desviación estándar de 289,58 gramos, encontrando pacientes con pesos entre 2500 y 3800 gramos.

Según la Escala de BALLARD 38,2% de los casos tenía una edad gestacional al nacimiento de 38 semanas, 41,2% de 39 semanas y 20,6% de 40 semanas.

Los pacientes analizados tuvieron un APGAR al minuto del nacimiento que osciló entre 3 y 7 predominando aquellos con APGAR entre 5 y 7 (45,6% y 39,7% respectivamente); así mismo a los 5 minutos el APGAR osciló entre 5 y 9 predominando aquellos pacientes con APGAR entre 7 y 8 (35,3% y 52,9%).

En 23 pacientes de dicha población la monitoría anteparto se encontró anormal (33,8%)

Hallazgos clínicos

De la población analizada hubo 7 casos en quienes se evidenció la presencia de hipotensión (10,3%), 15 casos que cursaron con bradicardia (22,1%), 1 caso que presentó compromiso renal (1,5%), 1 caso con compromiso cerebral (2,9%) y 8 casos con compromiso hepático (11,8%) principalmente elevación de transaminasas (8,8%).

Tabla 2. *Hallazgos clínicos posterior al nacimiento*

Característica	n (%)
Hipotensión	7 (10,3%)
Bradicardia	15 (22,1%)
Compromiso Renal	1 (1,5%)
Compromiso Cerebral	2 (2,9%)
Compromiso Hepático	
Ninguno	3 (4,4%)
Cefalohematoma	1 (1,5%)
Convulsión	1 (1,5%)
Transaminasas altas	6 (8,8%)
Sin dato	57 (83,8%)

Hallazgos ecocardiográficos

Con respecto a los hallazgos evidenciados con el ecocardiograma se encontraron 12 pacientes con hipertensión pulmonar (17,6%) y 8 casos con insuficiencia mitral / tricuspídea (11,8%).

Tabla 3. Hallazgos ecocardiográficos evidenciados posterior al nacimiento

Hallazgo	n (%)
Hipertensión pulmonar	12 (17,6%)
Insuficiencia mitral/tricuspídea	8 (11,8%)

Disfunción miocárdica

Al evaluar la presencia de disfunción miocárdica según hallazgos clínicos y ecocardiográficos se encontró que 6 pacientes cursaban con dicha alteración (8,8%). De otra parte, según la CPK-MB hubo 21 pacientes que cursaban con disfunción miocárdica (30,9%) mientras que según la Troponina 1 dicho porcentaje correspondió a 14,7% (n=10).

Al comparar el diagnóstico de disfunción miocárdica según los hallazgos clínicos y ecocardiográficos contra el diagnóstico realizado por la enzima CPK-MB se evidenció que la probabilidad de que esta última clasifique correctamente a un paciente con disfunción miocárdica es del 100% mientras que la probabilidad de que clasifique correctamente a un paciente sin dicha disfunción es de 75,8%. Así mismo, la probabilidad de cursar con disfunción miocárdica con un resultado positivo de la enzima CPK MB es de 28,6% y la probabilidad de no cursar con disfunción miocárdica con un resultado negativo de la misma enzima es de 100%. Finalmente, según la razón de verosimilitud se puede concluir que es 4 veces más probable que un paciente curse con disfunción miocárdica ante la presencia de un valor anormal de la enzima CPK MB.

Disfunción miocárdica

		Hallazgos clínicos / ecocardiográficos	
		Si	No
CPK MB	Si	6	15
	No	0	47

Sensibilidad: 100%

Especificidad: 75,8

Valor predictivo positivo: 28,6%

Valor predictivo negativo: 100%

Razón de verosimilitud: 4

Por otra parte, al comparar el diagnóstico de disfunción miocárdica según los hallazgos clínicos y ecocardiográficos contra el diagnóstico realizado por la enzima Troponina 1 se evidenció que la probabilidad de que esta última clasifique correctamente a un paciente con disfunción miocárdica es del 83,3% mientras que la probabilidad de que clasifique correctamente a un paciente sin dicha disfunción es de 91,9%. Así mismo, la probabilidad de cursar con disfunción miocárdica con un resultado positivo de la enzima Troponina 1 es de 50% mientras que la probabilidad de no cursar con disfunción miocárdica con un resultado negativo de la misma enzima es de 98,3%. En este caso, de acuerdo a la razón de verosimilitud es más probable que se presente una troponina anormal es 11,1 en un paciente con disfunción miocárdica.

Los hallazgos anteriormente mencionados no cambiaron cuando se comparó el diagnóstico de disfunción miocárdica según hallazgos clínicos y ecocardiográficos contra el diagnóstico realizado por ambas enzimas.

Disfunción miocárdica

		Hallazgos clínicos / ecocardiográficos	
		Si	No
Troponina I	Si	5	5
	No	1	57

Kappa = 0,579

Sensibilidad: 83,3%

Especificidad: 91,9%

Valor predictivo positivo: 50%

Valor predictivo negativo: 98,3%

Razón de verosimilitud: 11,1

Disfunción miocárdica

		Hallazgos clínicos / ecocardiográficos	
		Si	No
CPK MB y Troponina 1	Si	5	5
	No	1	57

Kappa = 0,579

Sensibilidad: 83,3%

Especificidad: 91,9%

Valor predictivo positivo: 50%

Valor predictivo negativo: 98,3%

Mortalidad

Del total de pacientes analizados hubo 1 que falleció a las 24 horas de nacimiento (1,5%)

13. Discusión

La utilización simultánea de las pruebas diagnosticas –CPKMB Y TROPONINA 1 - para detectar compromiso miocárdico por asfixia en el recién nacido, tienen una alta sensibilidad como marcador claro de compromiso cardiaco (Sensibilidad= 83,3% y Especificidad= 91,9%). Mientras la CPK-MB fue evaluada con mejor sensibilidad comparada con la TROPONINA 1 (100% vs 83,3% respectivamente), esta última tuvo una mejor especificidad comparada con la CPK-MB aislada (91,9% vs 75,8% respectivamente), lo que nos podría llevar a utilizarla de forma segura para descartar compromiso miocárdico en aquellos pacientes sin dicha disfunción.

De la misma forma, en la actualidad en las unidades de recién nacidos se utiliza de forma rutinaria la CPKMB como marcador miocárdico en asfixia perinatal. Este estudio puede ser el inicio para otros en nuestro medio donde se corrobore que la TROPONINA 1 tiene una mejor especificidad como marcador miocárdico en asfixia neonatal.

El presente estudio muestra que es posible incluir pruebas bioquímicas marcadoras de disfunción miocárdica como parte del protocolo de manejo de los neonatos con sospecha de asfixia que ingresan a la unidad de cuidado intensivo neonatal.

El espectro de alteraciones observadas en un neonato asfixiado hacen que la valoración de la lesión de musculo cardiaco como órgano blanco tenga importantes repercusiones en la precisión del diagnostico. La aproximación al manejo y el establecimiento del pronóstico.

El protocolo actual involucra la realización de un ecocardiograma al neonato, prueba costosa que requiere de la disponibilidad de equipos técnicos y personal humano altamente calificado que no es posible encontrarlo en todos los centros de atención neonatal.

La hipotensión y la bradicardia combinadas son los hallazgos que se encuentran mas frecuentemente (33.4%) en neonatos con sospecha de compromiso asfíctico lo que permite inferir que la alteración del sistema cardiovascular y específicamente la

disfunción miocárdica es una condición de importancia a tener en cuenta en estos neonatos.

Lo anterior se corrobora con la frecuencia (29.4%) de hallazgos anormales en la ecocardiografía – hipertensión pulmonar e insuficiencia tricúspidea –

Este estudio es el primero en su género en nuestro medio. Cada vez mas se han publicado estudios en otras poblaciones , orientales y europeos sobretodo, comparando y evaluando el desempeño de las pruebas para detectar compromiso miocárdico en neonatos asfixiados, sin embargo en nuestra población no hay estudios que comparen dicho desempeño y probablemente se necesitarían mas estudios con muestras más representativas que estudiaran el comportamiento en nuestra población

14. Conclusiones

- Según los hallazgos clínicos y ecocardiográficos se encontraron 6 pacientes que cursaban con disfunción miocárdica (8,8%). De otra parte, según la CPK-MB hubo 21 pacientes que cursaban con disfunción miocárdica (30,9%) mientras que según la Troponina 1 dicho porcentaje correspondió a 14,7% (n=10).
- La probabilidad de que con la medición de la enzima CPK MB se clasifique correctamente a un paciente con disfunción miocárdica fue del 100% (sensibilidad) mientras que la probabilidad de que se clasifique correctamente a un paciente sin dicha disfunción fue de 75,8% (especificidad).
- La probabilidad de cursar con disfunción miocárdica con un resultado positivo de la enzima Troponina 1 fue de 83,3% (sensibilidad) mientras que la probabilidad de no cursar con disfunción miocárdica con un resultado negativo de la misma enzima fue de 91,9% (especificidad).
- La sensibilidad de ambas enzimas (CPK-MB y Troponina 1) fue de 83,3% y la especificidad de 91,9% lo que permite inferir la potencial utilidad de su aplicación en escenarios donde estudios especializados como la ecocardiografía fetal no es asequible.
- A pesar de que la medición de dichas enzimas no es económica, se puede inferir por la información presentada, que el modelo de clasificación de compromiso cardíaco por asfixia mediante la utilización de pruebas bioquímicas es desde el punto de vista de logística y de costos favorable a su implementación.

Anexo 1

COMPROMISO MIOCARDICO EN NEONATOS ASFIXIADOS

Formato de Recolección de Datos

Nombre de la Madre _____

Numero de Historia Clínica _____

Fecha de Nacimiento _____ Hora de Nacimiento _____

Peso al Nacer _____ Ballard _____

Apgar: al Minuto _____ A los 5 Minutos _____

Monitoria Anteparto: _____

pH de Cordón: _____ Base Exceso: _____

Aspecto Líquido.Amniótico: _____

Cpk - Mb 24 Horas: _____ Troponina 24 Horas _____

Ecocardiograma a las 24 Horas: Si No

Hipotensión 0-12 Horas Si No

Bradycardia Si No

Compromiso Cardíaco Si No

Compromiso Renal Si No

Compromiso Cerebral Si No

Muerte Si No

Anexo 2

COD 11790 1 x 50 mL	COD 11791 4 x 50 mL
CONSERVAR A 2-8°C	
Reactivos para medir la concentración de CK Sólo para uso in vitro en el laboratorio clínico	

CREATINE KINASE (CK)



CREATINA QUINASA (CK)
IFCC



FUNDAMENTO DEL MÉTODO

La creatina quinasa (CK) cataliza la fosforilación del ADP por el fosfato de creatina, obteniéndose creatina y ATP. La concentración catalítica se determina, empleando las reacciones acopladas de la hexoquinasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, a partir de la velocidad de formación del NADPH, medido a 340 nm¹.



CONTENIDO

	COD 11789	COD 11791
A. Reactivo	1 x 40 mL	4 x 40 mL
B. Reactivo	1 x 10 mL	4 x 10 mL

COMPOSICIÓN

- A. Reactivo: Imidazol 125 mmol/L, EDTA 2 mmol/L, acetato de magnesio 12,5 mmol/L, D-glucosa 25 mmol/L, N-acetilcisteína 25 mmol/L, hexoquinasa 8000 U/L, NADP 2,4 mmol/L, pH 6,7.
- B. Reactivo: Fosfato de creatina 250 mmol/L, ADP 15 mmol/L, AMP 25 mmol/L, P1,5'-difenilhidroquinona-5'-jensulfato 102 µmol/L, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 8000 U/L.

CONSERVACIÓN

Conservar a 2-8°C.

Los reactivos son estables hasta la fecha de caducidad indicada en la etiqueta, siempre que se conserven bien cerrados y se evite la contaminación durante su uso.

Indicaciones de deterioro:

- Reactivos: Presencia de partículas, turbidez, absorbancia del blanco superior a 0,200 a 340 nm (cubetas de 1 cm).

PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS

Reactivo de Trabajo: Añadir el contenido de un frasco del RB a un frasco del Reactivo A. Mezclar suavemente. Si se desea preparar otros volúmenes, mezclar en la proporción: 4 mL de Reactivo A + 1 mL de Reactivo B.

Estable 15 días a 2-8°C. El reactivo de trabajo se ha de proteger de la luz.

EQUIPO ADICIONAL

- Analizador, espectrofotómetro o fotómetro con cubeta termостаtable a 25, 30 ó 37°C para lecturas a 340 nm.
- Cubetas de 1 cm de paso de luz.

MUESTRAS

Suero recogido mediante procedimientos estándar.

La creatina quinasa en suero es estable 7 días a 2-8°C.

PROCEDIMIENTO

1. Precalentar el Reactivo de Trabajo y el instrumento a la temperatura de reacción.

2. Pipetear en una cubeta: (Nota 1)

Muestra	50 µL
Reactivo de Trabajo	1,0 mL

3. Mezclar e insertar la cubeta en el fotómetro. Poner el conoímetro en marcha.
4. A los 3 minutos, anotar la absorbancia inicial y efectuar nuevas lecturas cada minuto durante 3 minutos.
5. Calcular el incremento de absorbancia por minuto promedio (ΔA/min).

CÁLCULOS

La concentración de CK en la muestra se calcula a partir de la siguiente fórmula general:

$$\Delta A/\text{min} \times \frac{V_r \times 10^6}{\epsilon \times l \times V_s} = \text{U/L}$$

El coeficiente de absorción molar (ε) del NADPH a 340 nm es 0,300, el paso de luz (l) es 1 cm, el volumen total de reacción (V_r) es 1,05, el volumen de muestra (V_s) es 0,05, y 1 U/L equivale a 16,87 nkat/L. Se deducen los siguientes factores para calcular la concentración catalítica:

$$\Delta A/\text{min} \times \begin{array}{l} \times 3333 = \text{U/L} \\ \times 56591 = \text{nkat/L} \end{array}$$

VALORES DE REFERENCIA

Temperatura Reacción	U/L	Hombres ¹ nkat/L	U/L	Mujeres ¹ nkat/L
25°C	16-85	167-1984	7-55	117-917
30°C	15-105	259-1790	16-90	167-1334
37°C	38-174	693-2300	28-140	453-2334

Los niños presentan concentraciones de CK más elevadas que los adultos². Estos valores se dan únicamente a título orientativo; es recomendable que cada laboratorio establezca sus propios intervalos de referencia.

CONTROL DE CALIDAD

Se recomienda el uso de los Sueros Control Bioquímica niveles I (cod. 18005, 18009 y 18042) y II (cod. 18007, 18010 y 18043), para verificar la funcionalidad del procedimiento de medida.

Cada laboratorio debe establecer su propio programa de Control de Calidad interno, así como procedimientos de corrección en el caso de que los controles no cumplan con las tolerancias aceptables.

CARACTERÍSTICAS METROLÓGICAS

- Límite de detección: 0,2 U/L = 153 nkat/L.
- Límite de linealidad: 1300 U/L = 21671 nkat/L. Cuando se obtengan valores superiores, diluir la muestra 1/2 con agua destilada y repetir la medición.

- Repetibilidad (Interserie):

Concentración media	CV	n
175 U/L = 2917 nkat/L	1,3 %	20
567 U/L = 9482 nkat/L	0,7 %	20

- Reproducibilidad (Interserie):

Concentración media	CV	n
175 U/L = 2917 nkat/L	1,3 %	25
567 U/L = 9482 nkat/L	1,1 %	25

- Sensibilidad: 0,3 µmola/LU·min = 5 µmola/Lmin·min

- Veracidad: Los resultados obtenidos con estos reactivos no muestran diferencias sistemáticas significativas al ser comparados con reactivos de referencia. Los detalles del estudio comparativo están disponibles bajo solicitud.

- Interferencias: La bilirrubina (< 20 mg/dL) y la hemólisis (hemoglobina < 10 g/L) no interfieren. La lipemia interfiere (triglicéridos > 5 g/L). Otros medicamentos y sustancias pueden interferir³.

Estos datos han sido obtenidos utilizando un analizador. Los resultados pueden variar el cambio de instrumento o realizar el procedimiento manualmente.

CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS

La creatina quinasa (CK) desempeña una importante función en el músculo proporcionando ATP, cuando el músculo se contrae, a partir de ADP y utilizando creatina fosfato como reservorio de fosforilación.

La CK sérica procede fundamentalmente del músculo y su concentración depende de una serie de variables fisiológicas (sexo, edad, masa muscular, actividad física y masa).

La concentración sérica de CK se encuentra notablemente elevada en pacientes con algunas de las enfermedades del músculo esquelético (distrofia muscular, miostia, polimiosititis, hipertemia maligna, trauma, rabdomiolisis aguda), del sistema nervioso central (enfermedad cerebrovascular aguda, quemadura cerebral, síndrome de Reye) y de el hígado (hipotrofia)^{4,5}.

Se observan concentraciones elevadas de CK al cabo de 3-6 horas de un infarto de miocardio alcanzando valores máximos a las 24-36 horas. La concentración vuelve a la normalidad en 3-4 días debido a que la enzima es eliminada rápidamente del plasma⁴.

El diagnóstico clínico no debe realizarse teniendo en cuenta el resultado de un único ensayo, sino que debe integrar los datos clínicos y de laboratorio.

NOTAS

1. Estos reactivos pueden utilizarse en la mayoría de analizadores automáticos. Solicite información a su distribuidor.

BIBLIOGRAFÍA

1. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 7: IFCC method for creatine kinase. JIFCC 1989; 1: 130-136.
2. Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 3rd edition. Burts CA, Ashwood ER. WB Saunders Co, 1999.
3. Young DG. Effects of drugs on clinical laboratory tests, 3th ed. AACO Press, 1997.
4. Friedman and Young. Effects of disease on clinical laboratory tests, 3th ed. AACO Press, 1997.

Anexo 3



E

Troponin-I ADV

REF 2J44

34-4081/R1

IVD

CE

Troponin-I ADV

Customer Service
United States: 1-877-4ABBOTT
International: Call your Abbott Representative

This package insert must be read carefully prior to product use. Package insert instructions must be followed accordingly. Reliability of assay results cannot be guaranteed if there are any deviations from the instructions in this package insert.

Key to symbols used			
	List Number		Expiration Date
	In Vitro Diagnostic Medical Device		Lot Number
	Store at 2-8°C		Standard Calibrator (A-F)
	Store at 15-30°C		Control Low, Medium, High (L, M, H)
	Consult instructions for use		Reagent Pack
	Abbott Laboratories Diagnostic Division Abbott Park, IL 60064 USA Manufacturer		Reaction Vessels
	Authorized Representative		Matrix Cells
			Sample Cups

See REAGENTS section for a full explanation of symbols used in reagent component naming.

15. Bibliografía

1. Figueroa R, Al Cavas A, Quirk G. Identification and management of the fetus at risk for acidosis. In: Spitzer A. Intensive care of the fetus and neonate.. 2nd Edition. Ed. Elsevier Mosby-Philadelphia.2005. (8): 91- 110.
2. American Academy of Pediatrics and American Collage of Obstetricians and Ginecologists: Guidelineo for perinatal care. 5th ed. Washington,DC, APP/ACOG, 2002
3. MacLennan A: A template for defining a causal relationship between acute intrapartum events and cerebral palsy-an internacional consensus statement. *BMJ* 319:1054,1999.
4. Chauhan SP, Magann EF, Morrison JC, Hankins GDV. Neonatal Organ System Injury in Acute Birth Asphyxia Sufficient to Result in Neonatal Encephalopathy *Obstet Gynecol* 2003; (101): 203-204
5. Burnard Ed, James LS. Failure of heart after asphyxia at birth. *Pediatrics* 1961; 28: 545
6. García MA, Gaya AA, Burgueros CF, Quero J. Multiple organ involvement inperinatal asphyxia. *J. Pediatr.* 1995, (127): 786-92
7. Kilbride H, Way GL, Merenstein GB. Winfield JM, Myocardial infartion in the neonates with normal Herat and coronary arteries. *Am J Dis. Child.* 1980; (759)-62

8. Ohman EM, Armstrong PW, Chistenson RH et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. 1996; 335: 1333-41
9. Rychik J. Fetal cardiovascular physiology. *Pediatr Cardiol.* 2004; 25(3):201-9
10. Fisher DJ, Towbin J. Maturation of the heart. *Clin Perinatol.* 1988; 15(3):421-
11. Rychik J. Fetal cardiovascular physiology. *Pediatr Cardiol.* 2004 May-Jun;25(3):201-9
12. Clark SJ, Newland P, Yoxall CW. Cardiac Troponin T in cord blood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F34-F37