Daño miocárdico secundario a asfixia neonatal grave

Aldo Bancalari M.¹; Carlos Otero V.²; Paulina Bello R.³;
Gonzalo Soto G.¹; Enzo Pandolfi B.¹; Luis León A.⁴

Myocardial damage following neonatal asphyxia

Sixteen newborn infants with severe asphyxia were prospectively studied for evidence of secondary myocardial damage and, in that case, their clinical findings. Myocardial damage was diagnosed in three term newborn infants of adequate weight for gestational age (18,7%) by means of serial electrocardiograms taken in the first 72 hours of life. Two of them showed evidence of diffuse subendocardial ischemia and a third one showed electrocardiographic signs suggesting necrosis of the left ventricular posteroinferior wall. Neither creatinephosphokinase serum activity nor its muscle brain MB isoenzyme were useful in the identification of myocardial damage. All three affected neonates developed respiratory distress syndrome without signs of cardiac failure and one of them died. The histopathological study of this late one showed localized hemorrhage of the papillary muscles and interventricular septum. These findings underscore the need of serial electrocardiographic recordings in newborns with severe asphyxia, since cardiac dysfunction may inadvertently occur under the appearance of respiratory distress syndrome.

(Key words: myocardium, ischemia, asphyxia neonatorum.)

La relación entre asfixia neonatal grave y disfunción miocárdica fue descrita en 1961¹ y ampliada posteriormente con tres recién nacidos de término con insuficiencia cardíaca congestiva y falla ventricular izquierda, que no eran portadores de enfermedad cardíaca congénita². La asfixia neonatal grave puede determinar grados variables de disfunción miocárdica, manifestándose como isquemia transitoria del músculo cardíaco que puede terminar en infarto; insuficiencia tricuspídea; insuficiencia cardíaca congestiva; edema agudo pulmonar y choque cardiogénico¹⁻⁸. Estas manifestaciones, inicialmente, pueden pasar inadvertidas o confundirse con un síndrome de dificultad respiratoria^{2,3}. Por este motivo es importante reconocer precozmente el daño miocárdico secundario a asfixia perinatal, a fin de instaurar las medidas que permitan una mejoría más rápida del recién nacido y su pronóstico. El objetivo del presente estudio fue buscar y describir evidencia clínica y de labo-

ratorio de daño miocárdico en recién nacidos con asfixia neonatal grave.

Material y Método

Se estudiaron en forma prospectiva 16 recién nacidos de pretérmino y término, que a lo largo de un año ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal del Servicio de Pediatría del Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción con asfixia neonatal grave, definida según puntuación de Apgar en el primer minuto ≤ 3 y ≤ 5 a los cinco minutos. Durante las primeras 24 horas de vida un cardiólogo pediátrico efectuó a cada uno de ellos examen cardiovascular, repitiéndolo si se consideraba necesario, según evolución, junto con medición de la presión venosa central (PVC), a través de un catéter en la vena umbilical de acuerdo a técnicas establecidas⁹; medición de la presión arterial con Doppler transcutáneo modelo 801-B, electrocardiograma (ECG), durante las primeras 72 horas de vida y, luego, según evolución, telerradiografía de tórax; mediciones de actividad enzimática de creatinfosfoquinasa (CPK), isoenzima MB (CPK-MB), deshidrogenasa láctica (DHL) y transaminasas glutámico oxaloacética (TGO) y pirúvica (TGP), todas efectuadas con espectrofotómetro Shimadzu modelo CL 720 a 25°C de temperatura. Además se controlaron glicemia, calcemia, gases arteriales, electrolitos plasmáticos, hemograma y uremia. En otros dieciséis recién nacidos de término normales, que constituyeron el grupo control, se efectuaron los mismos exámenes, con excepción de la medición de la PVC, por ser un examen invasivo, no

1. Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción.
2. Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción.
3. Becada de Pediatría, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción.
4. Químico-Farmacéutico, Laboratorio Central, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción.

carente de riesgos. El estudio contó con la aceptación de las madres de los recién nacidos involucrados y la aprobación del Comité de Investigación Científica Clínica del Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción.

Resultados

De los 16 recién nacidos con asfixia, 11 eran de término y 5 de pretérmino, su peso promedio era 2 680 g, rango entre 1 330 y 4 200 g vs. 3 300 g en los controles. Los promedios de la puntuación de Apgar fueron 2,0 y 4,5 al minuto y los cinco minutos de vida respectivamente vs. 9 y 10 en los controles y la presión arterial sistólica 58 vs. 67 mmHg. Catorce de los niños asfixiados evolucionaron con dificultad respiratoria, no pesquisándose en ninguno alteraciones cardíacas mediante la auscultación. En un caso se detectó hipoglicemia y en cuatro hipocalcemia. En 8 (50%) no se observó acidosis metabólica severa, pero habían recibido bicarbonato de sodio por vía endovenosa durante las maniobras de reanimación. Las radiografías de tórax mostraban alteraciones en 10 (63%) de los casos; en forma de infiltrado intersticial bilateral en nueve de ellos, e imágenes sugerentes de aspiración meconial en uno. El resultado de las mediciones de CPK, CPK-MB, DHL y transaminasas se expone en la tabla. Tres de los 16 recién nacidos con asfixia tuvieron alteraciones electrocardiográficas compatibles con daño miocárdico isquémico, correspondiendo según el orden de aparición a los casos 3, 9 y 15, todos recién

nacidos de término adecuados a la edad gestacional y se describen a continuación:

El caso 3 pesó al nacer 3 400 g, Apgar 1 y 5 al minuto y cinco minutos de vida respectivamente. Presión arterial sistólica 55 mmHg y presión venosa central 6 cm de H₂O. La telerradiografía de tórax reveló infiltrado intersticial pulmonar difuso, sin cardiomegalia. CPK total 527 UI/l y fracción MB 33,5 UI/l (6,3%). En el electrocardiograma se inscribió onda q anormal en D₂-D₃ y avF, con elevación del segmento ST en D₃ de carácter evolutivo. Hallazgo compatible con necrosis de pared posteroinferior del miocardio (figura 1a).

El caso 9 pesó al nacer 3 000 g, Apgar 0 en el primer min y 3 en el quinto. Presión arterial sistólica 50 mmHg y presión venosa central 9 cm de H₂O. La telerradiografía de tórax mostró un infiltrado intersticial difuso, sin cardiomegalia. CPK total 1 430 UI/l y CPK-MB 53,1 UI/l (3,7%), siendo las actividades a las 48 horas de vida 930 y 71,7 (7,7%) respectivamente. El ECG mostró alto voltaje de los complejos ventriculares derechos en V₁ y V₅ y desnivel negativo del segmento ST, de V₂ a V₅, alteraciones electrocardiográficas compatibles con isquémica subendocárdica difusa de la pared anterior del ventrículo izquierdo (figura 1b).

El paciente del caso 15 pesó al nacer 3 080 g. Apgar 1 y 3 (1 y 5 min). Presiones arterial sistólica 60 mmHg y venosa central 10 cm de H₂O. La telerradiografía de tórax no mostraba alteraciones. CPK total 400 UI/l y MB 49 UI/l (12,3%). En el trazado electrocardiográfico se

Tabla

Actividades séricas (promedios y desviación estándar) de creatina fosfoquinasa e isoenzima MB, deshidrogenasa láctica, transaminasa glutámico oxaloacética y pirúvica en recién nacidos con asfixia, daño miocárdico y controles sanos

Grupo	CPK (UI/l)	CPK-MB (UI/l)	% CPK-MB CPK	DHL (UI/l)	TGO (UI/l)	TGP (UI/l)
RN controles (16)	427 ± 284	24 ± 12	7,9	544 ± 148	31 ± 17	15 ± 8
RN asfixiados (13)	598 ± 493	32 ± 18	9,2	643 ± 230	42 ± 20	23 ± 16
RN asfixiados (3) daño miocárdico	786 ± 561	45 ± 10	7,4	567 ± 67	43 ± 17	21 ± 3

(): n casos

Figura 1: a) Caso 3. Ritmo sinusal, frecuencia 120 min, desviación hacia la derecha del eje de QRS (180°). Onda Q anormal en D₂, D₃ y avF. Elevación de ST en D₃, ondas R embrionarias en V₅ y V₆. Sugiere de necrosis de pared posterior. b) Caso 9. Taquicardia si-

nusal, Eje de QRS +135°. Alto voltaje de R en V₁ y S en V₅. Desnivel negativo de ST de V₂ a V₅. Sugiere ischemia subendocárdica difusa de la pared anterior del ventrículo izquierdo.

registraron extrasístoles ventriculares en V₄, onda qR en D₃ y avF, QT largo y ondas T aplanadas en V₁ a V₄ y negativas en V₅ y V₆, trazado compatible con daño miocárdico isquémico (figura 2a). La evolución electrocardiográfica a los 23 días de vida mostraba ondas QS en D₂-D₃ y avF, indicando ischemia de pared posteroinferior (figura 2b).

Comentario

Los recién nacidos asfixiados con signos electrocardiográficos de daño miocárdico isquémico eran de término, con peso adecuado a la edad gestacional, no tenían evidencia de alteración cardíaca en el examen clínico, y sus presiones arterial y venosa eran normales. La frecuencia de ischemia miocárdica transitoria en el recién nacido con asfixia severa es variable. Farrú⁷ la describió en 84% de sus casos, a través de alteraciones en los ECG de las primeras 24 horas de vida; sin embargo, en sólo el 17% de ellos

hubo signos de necrosis de la pared. En cambio Perlman⁸ observó sólo 8% de anomalías electrocardiográficas en sus pacientes, en los que la frecuencia de daño miocárdico se elevó a 28% cuando el diagnóstico se efectuó a través de ultrasonografía modo M y bidimensional, siendo las alteraciones más frecuentes ventrículo derecho dilatado, regurgitación tricuspídea, cortocircuito atrial y anomalías ventriculares izquierdas. En nuestra casuística la frecuencia de compromiso miocárdico fue más aproximada a lo observado por Perlman.

Es difícil interpretar los signos de ischemia miocárdica en el ECG en las primeras 24 horas de vida⁹⁻¹¹, debido a que pueden observarse ondas T aplanadas o invertidas en las derivaciones precordiales en las horas inmediatas al nacimiento, en recién nacidos normales y con asfixia, sin compromiso miocárdico, a las que se suma onda QR en las derivaciones clásicas, variaciones electrocardiográficas que no muestran ninguna significación clínica. Por este motivo los cambios en la onda T, como demos-

a

Figura 2: Caso 15. a) Trazado inicial. Eje de QRS 180°. Extrasístoles ventriculares (V4). QT largo, T aplanadas, negativas en V5 y V6. Sugiere daño miocárdico isquémico de la pared lateral del ventrículo izquierdo. b) Trazado de control a los 23 días: ondas T negativas en D2, D3 y avF. Alteraciones de la repolarización de

b

V5 y V6 han desaparecido. Compatible con daño miocárdico isquémico.

tración de isquemia miocárdica, son relevantes sólo después del primer día de vida, siendo valedera la sospecha de daño miocárdico a las pocas horas de nacer cuando hay alteraciones del segmento ST u ondas Q anormales.

En el estudio enzimático las cifras de CPK total en nuestros casos fueron semejantes a las anteriormente publicadas^{12,13} y las de CPK-MB con controles y recién nacidos con asfisia sin daño miocárdico en el primer día de vida fueron bastante más elevadas que las reportadas por Nelson¹³, pero similares a las de Cuestas¹⁴ en neonatos normales en las primeras 24 horas de vida. Dado que el número de recién nacidos con daño miocárdico fue muy pequeño, con importante dispersión de los valores entre ellos, no podemos concluir acerca del comportamiento de la CPK-MB en cifras absolutas o como por ciento de la CPK total, aunque su actividad promedio no mostró la elevación descrita por Nelson.

El hallazgo de hemorragias miocárdicas focales en músculos papilares y septum del paciente fallecido concuerda con lo descrito por otros autores en casuísticas mayores de recién nacidos con asfisia u otro tipo de estrés en las primeras horas de vida, que fallecieron durante la primera

semana postnatal, donde hasta 38% de los casos tenían uno o más focos de necrosis, siendo el sitio más comúnmente afectado el subendocardio de los músculos papilares anteriores del ventrículo derecho¹⁵. También pueden afectarse los músculos papilares del ventrículo izquierdo y existir lesiones bilaterales¹⁶. La mayoría de los neonatos con injuria hipóxica severa estudiados por nosotros evolucionó clínicamente con un síndrome de dificultad respiratoria (88%). Sólo la evidencia electrocardiográfica de isquemia o necrosis permitió determinar en tres de ellos un compromiso miocárdico evolutivo. Esta observación coincide con la descripción previa de dos formas de presentación clínica de los neonatos que cursan con daño miocárdico: el síndrome de dificultad respiratoria "simple" asociado con alteraciones electrocardiográficas y el síndrome de dificultad respiratoria "complejo" en el cual, a los cambios en el ECG, se suman signos de insuficiencia cardíaca²⁻³. En todos nuestros niños observamos la primera de dichas categorías.

La dificultad respiratoria que se observa en los recién nacidos asfixiados está determinada por aumento en la presión capilar pulmonar y la permeabilidad endotelial, secundarias

hipoxia y acidosis^{17, 18}, que causan edema pulmonar intersticial; éste a su vez altera la mecánica pulmonar, produciendo disminución de la distensibilidad, aumento de la resistencia al flujo aéreo^{19, 20}, trastorno de la relación ventilación-perfusión y disminución del volumen corriente y, como consecuencia, mayor hipoxemia²¹.

La otra forma de presentación de los recién nacidos con daño miocárdico secundario con dificultad respiratoria asociada a insuficiencia cardíaca no fue observada en nuestros casos. Esos pacientes tienen, además de dificultad respiratoria, grados variables de cianosis, cardiomegalia, ritmo de galope y hepatomegalia. También puede haber insuficiencia mitral o tricuspídea, debida a disfunción de los músculos papilares²⁻⁵, auscultándose en estos casos soplos sistólicos en los focos correspondientes. Su forma más severa es el choque cardiogénico, descrito también en recién nacidos pretérmino⁶, caracterizado por signos de insuficiencia cardíaca, hipotensión arterial, disminución de la perfusión periférica, prolongación del intervalo R-P, marcada elevación de los niveles de ácido láctico y de la presión venosa central, cuya medición es de vital importancia, ya que la innecesaria expansión de volumen agravaría la falla cardíaca. Los neonatos de esta manera afectados suelen responder satisfactoriamente a la administración de agentes inotrópicos tales como dopamina o dobutamina²²⁻²⁴.

El daño miocárdico secundario a la asfixia aguda (hipoxia y acidosis) se debería a aumentos de las resistencias vasculares pulmonar y sistémica, del trabajo ventricular^{18, 25} y del consumo de oxígeno y a disminución del débito coronario, afectando particularmente el subendocardio del ventrículo derecho y la porción posterior del ventrículo izquierdo. Estos, junto con la estimulación simpática que normalmente ocurre con la asfixia²⁵⁻²⁷, producirían aumento significativo de la presión sistólica intramiocárdica a niveles que exceden la presión aórtica, reduciendo aún más el riego coronario, hasta sobrepasar los mecanismos compensatorios normales y desencadenar isquemia significativa, con daño anóxico y necrosis.

Este estudio demuestra la importancia de efectuar electrocardiogramas seriados en los neonatos con asfixia grave, ya que la disfunción cardíaca puede manifestarse como un síndrome de dificultad respiratoria, cursando inadvertida la lesión miocárdica secundaria a la asfixia. El

conocimiento de este tipo de daño debe conducir a acciones terapéuticas más eficaces y oportunas que mejorarán la evolución y sobrevida de estos recién nacidos.

Resumen

Se estudian prospectivamente dieciséis recién nacidos con asfixia grave, con el propósito de evaluar el compromiso miocárdico y su forma de presentación clínica. En tres RNT AEG (18,7%) se diagnosticó daño miocárdico a través de electrocardiogramas seriados realizados durante las primeras 72 horas de vida. Dos de ellos evidenciaron signos de isquemia subendocárdica difusa y el tercero un trazado compatible con necrosis de pared posteroinferior del ventrículo izquierdo. La medición de la creatinfosfoquinasa y su fracción MB no fue útil para determinar lesión miocárdica. Los tres neonatos evolucionaron con un síndrome de dificultad respiratoria sin insuficiencia cardíaca. Uno de ellos falleció, encontrándose en el estudio histopatológico hemorragias focales en los músculos papilares y septum. Este estudio demuestra la importancia de efectuar electrocardiogramas seriados en los neonatos con asfixia grave, puesto que la disfunción cardíaca puede cursar en forma inadvertida, manifestándose como un síndrome de dificultad respiratoria.

(Palabras claves: miocardio, isquemia, asfixia neonatal.)

Referencias

1. Burnard, E.; James, L.: Failure of the heart after undue asphyxia at birth. *Pediatrics* 1961; 28: 545-565.
2. Rowe, R.; Hoffman, T.: Transient myocardial ischemia of the newborn infant: A form of severe cardiorespiratory distress in full-term infant. *J Pediatr* 1972; 81: 243-250.
3. Rowe, R.; Izukawa, T.: Nonstructural heart disease in the newborn. *Arch Dis Child* 1978; 53: 726-730.
4. Rowe, R.; Finley, J.; Giday, D.; Dische, M.; Jiménez, C.; Change, G.: Myocardial ischaemia in the newborn. In Godman M.J., Marquis, R.M. *Paediatric Cardiology Vol 2: Heart Disease in the newborn*. Churchill Livingstone, Edinburgh: 1979; pp. 87-114.
5. Bucciarelli, R.; Nelson, R.; Eganll, E.; Eitzman, D.; Gessner, I.: Transient tricuspid insufficiency of the newborn: A form of myocardial dysfunction in stressed newborn. *Pediatrics* 1977; 59: 330-337.

6. Cabal, L.; Devaskar, U.; Stassi, B.; Hodgman, J.; Emmanouilides, G.: Cardiogenic shock associated with perinatal asphyxia in preterm infant. *J Pediatr* 1980; 96: 705-710.
7. Farrú, O.; Rizzardini, M.; Guzmán, N.: Isquemia transitoria del recién nacido. *Rev Chil Pediatr* 1987; 58: 121-126.
8. Perlman, J.; Tack, E.; Martin, T.; Shackelford, G.; Amon, E.: Acute systemic organ injury in term infants after asphyxia. *Am J Dis Child* 1989; 143: 617-620.
9. Kitterman, J.; Phibbs, R.; Tooley, W.: Catheterization of umbilical vessels in newborn infants. *Pediatr Clin North Am* 1970; 17: 895-912.
10. Hait, G.; Gasul, B.: The evolution and significance of T wave changes in the newborn during the first seven days of life. *Am J Cardiol* 1963; 12: 494-503.
11. Jedeikin, R.; Primhak, A.; Shennan, A.; Swyer, P.; Rowe, R.: Serial electrocardiographic changes in healthy and stressed neonates. *Arch Dis Child* 1983; 58: 605-611.
12. Gilboa, N.; Swanson, J.: Serum creatine phosphokinase in normal newborn. *Arch Dis Child* 1976; 51: 283-285.
13. Nelson, R.; Bucciarelli, R.; Eitzman, D.; Egan, E.; Gessner, I.: Serum creatine phosphokinase MB fraction in newborn with transient tricuspid insufficiency. *N Engl J Med* 1978; 298: 146-149.
14. Guestas, R.: Creatine kinase isoenzymes in high-risk infants. *Pediatr Res* 1980; 14: 935-938.
15. Donnelly, W.; Bucciarelli, R.; Nelson, R.: Ischemic papillary muscle necrosis in stressed newborn infants. *J Pediatr* 1980; 96: 289-294.
16. Serzer, E.; Ermocilla, R.; Tonkin, I.; John, E.; Sansa, M.; Cassidy, G.: Papillary muscle necrosis in a neonatal autopsy population: Incidence and associated clinical manifestation. *J Pediatr* 1980; 96: 289-294.
17. Cohn, H.; Sacks, E.; Heymann, M.; Rudolph, A.: Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 817-822.
18. Rudolph, A.: The fetal circulation and its response to stress. *J Dev Physiol* 1984; 6: 11-16.
19. Bancalari, A.; Enriquez, G.; Oyarzún, M.; Quijada, D.: Niños portadores de comunicación interauricular e interventricular: Función pulmonar y flujo de vías aéreas. *Rev Med Chil* 1981; 109: 614-620.
20. Michel, R.; Zocchi, L.; Rossi, A. et al.: Does interstitial lung edema compress airways and arteries? A morphometric study. *J Appl Physiol* 1987; 62: 108-115.
21. Bland, R.D.: Edema formation in the newborn lung. *Clin Perinatol* 1982; 9: 593-611.
22. Driscoll, D.; Gillette, P.; Lewis, R.; Hartley, C.; Schwartz, A.: Comparative hemodynamic effects of isoproterenol, dopamine and dobutamine in the newborn dog. *Pediatr Res* 1979; 13: 1006-1009.
23. Driscoll, D.; Gillette, P.; McNamara, D.: The use of dopamine in children. *J Pediatr* 1978; 92: 309-314.
24. Jewitt, D.; Mitchell, A.; Birkhead, J.; Dollery, C.: Clinical cardiovascular pharmacology of dobutamine; a selective inotropic catecholamine. *Lancet* 1974; 2: 363-365.
25. Dawing, S.; Talner, N.; Gardner, T.: Influences of left ventricular of hypoxemia and acidemia. *Am J Physiol* 1966; 210: 1327-1331.
26. Behrman, R.; Lees, M.; Petersen, E.; Lannoy, C.; Seeds, A.: Distribution of the circulation in the normal and asphyxiated fetal primate. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 180: 959-961.
27. Jones, C.; Robinson, R.: Plasma catecholamines in fetal and adult sheep. *J Physiol* 1975; 248: 15-20.
28. Boddy, K.; Jones, C.; Mantell, C.; Ratcliffe, J.; Robinson, J.: Changes in plasma ACTH and corticosteroid of the maternal and fetal sheep during hypoxia. *Endocrinology* 1974; 94: 588-592.