

Predicción de las convulsiones en los neonatos asfícticos: correlación con la monitorización continua vídeo-electroencefalográfica

Deidre M. Murray^a, C. Anthony Ryan^a, Geraldine B. Boylan^a, Anthony P. Fitzgerald^b, y Sean Connolly^c

GENERALIDADES: La predicción de qué recién nacidos desarrollarán una encefalopatía hipóxico-isquémica significativa y convulsiones neonatales tras una asfixia perinatal sigue siendo una tarea difícil. Los marcadores de alto riesgo, como la puntuación de Apgar, la acidosis, los eritroblastos y la necesidad de reanimación, han sido utilizados para predecir las convulsiones neonatales con éxito variable. Se dice que los "3 signos", puntuación de Apgar < 5 a los 5 minutos, pH < 7,00 y necesidad de intubación, tienen un valor de predicción positiva del 80%. Quisimos examinar si el valor de predicción de estos marcadores aumenta si la monitorización electroencefalográfica (EEG) continua temprana nos permite identificar con exactitud todas las convulsiones neonatales y clasificar la encefalopatía.

MÉTODO: Incluimos a recién nacidos a término con asfixia perinatal. La vídeo-electroencefalografía continua se inició en cuanto fue posible tras el nacimiento y se mantuvo durante 24-72 horas. Se examinó la capacidad de los marcadores de alto riesgo para predecir las convulsiones EEG, la actividad EEG de fondo y el grado de Sarnat.

RESULTADOS: De los 57 recién nacidos incluidos, 49 fueron adecuados para el análisis. Ocurrieron convulsiones electroencefalográficas en 11 (22%) de los 49 recién nacidos. La encefalopatía se clasificó según el grado de Sarnat (6 graves, 18 moderadas y 25 leves) y los hallazgos EEG (4 inactivos, 4 con anomalías mayores, 16 con anomalías moderadas y 25 normales/levemente anormales). La puntuación de Apgar < 5 a los 5 minutos, el pH < 7,0 y la necesidad de intubación en la sala de partos tuvieron un valor predictivo positivo de convulsiones neonatales del 18%, 16% y 21%, respectivamente. La combinación de estos marcadores tuvo un valor de predicción positiva del 25% y un valor de predicción negativa del 77%. La sustitución del exceso de bases o del lactato por el pH en el modelo de los "3 signos" no mejoró su valor de predicción positiva. Los valores de eritro-

blastos tampoco fueron útiles. Entre los marcadores clínicos de alto riesgo, la puntuación de Apgar < 5 a los 5 minutos, los eritroblastos y el exceso de base inferior a -15 mEq/l mostraron cierta asociación con el grado de Sarnat ($p < 0,05$). Sólo la puntuación de Apgar a los 5 minutos se asoció significativamente tanto con el grado de Sarnat como con el grado EEG.

CONCLUSIÓN: Ni la situación al nacer ni el grado de acidosis metabólica predice con fiabilidad las convulsiones neonatales tras la asfixia perinatal.

La aparición de convulsiones tras la asfixia perinatal sigue siendo un episodio neurológico significativo. El pronóstico del desarrollo neurológico a largo plazo cambia espectacularmente con la aparición de las convulsiones clínicas, que colocan al recién nacido en la categoría de encefalopatía moderada o grave^{1,2}. Los actuales marcadores de pérdida de bienestar fetal son malos indicadores de la evolución neurológica^{3,4}. Tanto la puntuación de Apgar inferior a 5 a los 5 minutos, el pH inferior a 7,0 como la necesidad de intubación en la sala de partos tienen, individualmente, un valor de predicción positiva (VPP) de desarrollo de convulsiones del 20-30%⁵. Con anterioridad se ha publicado, y citado con frecuencia, que la combinación de estos tres indicadores tiene un valor de predicción mucho mayor, con un VPP del 80%. Perlman y Risser⁵ denominaron los "3 signos" a estos factores en la predicción de las convulsiones neonatales. También se ha estudiado, con resultados variables, la capacidad del exceso de base (EB), el lactato arterial y los valores de eritroblastos para predecir la evolución neurológica⁶⁻⁸.

Todos los estudios anteriores que examinaron la predicción de las convulsiones estuvieron basados en las convulsiones diagnosticadas clínicamente, confirmadas mediante registros EEG intermitentes. Sin embargo, sabemos que hasta el 60% de las convulsiones neonatales son subclínicas y no serán reconocidas sin la monitorización electroencefalográfica (EEG) continua⁹. Recientemente hemos demostrado que el personal neonatal experto equivoca el diagnóstico de convulsiones clínicas en cerca del 50% de las ocasiones¹⁰. La monitorización EEG continua es el patrón oro de la detección exacta de las convulsiones neonatales. En el marco de una investigación sostenida de la evolución del EEG en la encefalopatía

^aDepartment of Paediatrics and Child Health, University College Cork, Unified Maternity Services, Cork; ^bDepartment of Epidemiology, University College Cork; ^cDepartment of Clinical Neurophysiology, St. Vincent's University Hospital, Dublin, Irlanda.

lopatía hipóxico-isquémica (EHI) hemos registrado un vídeo-EEG digital continuo temprano en los recién nacidos con esta alteración. Quisimos determinar si la capacidad de los marcadores clínicos antes reseñados en la predicción de las convulsiones neonatales mejora si la monitorización vídeo-EEG temprana continua permite la detección exacta de todas las convulsiones.

MÉTODO

Este estudio prospectivo fue realizado en un gran servicio de maternidad con 6.000 partos anuales. Se obtuvo la aprobación de nuestros comités de Ética de los hospitales locales. Entre mayo de 2003 y diciembre de 2005 se incluyó a los recién nacidos en alto riesgo de EHI. Los recién nacidos a término (> 37 semanas de gestación) fueron definidos de alto riesgo si cumplieron 2 o más de los siguientes criterios: pH capilar o arterial inicial < 7,1; puntuación de Apgar < 5 a los 5 minutos; lactato capilar o arterial inicial > 7 mmol/l; anomalías neurológicas o convulsiones clínicas.

Los padres de los recién nacidos que cumplieron los criterios fueron entrevistados poco después del parto y se obtuvo su consentimiento informado. El vídeo-EEG continuo se registró desde las 3-6 horas del parto hasta las 24 a 72 horas de vida. Se registraron las puntuaciones de Apgar, la necesidad de reanimación en la sala de partos, la gasometría inicial y los valores de eritroblastos del primer día de vida. La gasometría inicial se tomó antes de transcurridos 30 minutos del parto. Como el pH, el EB y el lactato no difirieron significativamente entre las muestras capilares y arteriales^{11,12}, estos parámetros fueron estimados en sangre capilar cuando no se dispuso de vías arteriales. También se asignó una puntuación de Sarnat a cada recién nacido, basada en el comportamiento clínico a las 24 horas¹³. El EEG digital se registró continuamente de 12 canales EEG bipolares (monitor Taugagreining Nervus). Se aplicaron electrodos de cloruro de plata al cuero cabelludo en F3, F4, C3, C4, T3, T4, P3, P4, O1, O2 y CZ (mediante un sistema internacional de colocación de electrodos 10-20 modificado para neonatos). Simultáneamente se registró la imagen digital continua de vídeo del recién nacido. Al mismo tiempo, un monitor de cuidados intensivos neonatales registró digitalmente los parámetros fisiológicos, frecuencia cardíaca, respiración, saturación de oxígeno y (cuando fue posible) la tensión arterial directa, almacenándolos con la señal del EEG en el sistema digital de EEG. Los clínicos no estaban formados en la interpretación del EEG y desconocieron los datos del EEG. La administración de medicaciones antiepilépticas siguió el protocolo clínico de la unidad. Un neurofisiólogo neonatal experto (GB) analizó visualmente el vídeo EEG tras el alta de la unidad. Las convulsiones fueron definidas como una actividad rítmica repetitiva de más de 10 segundos de duración con un inicio, intermedio y final definidos. La actividad de fondo del EEG fue clasificada mediante un sistema de clasificación normalizado descrito con anterioridad¹⁴ y reseñado en la tabla 1.

Análisis estadístico

La capacidad de los indicadores de la pérdida del bienestar fetal (pH < 7,0, Apgar < 5 a los 5 minutos, intubación en la sala de partos, valor inicial de lactato, EB y eritroblastos) para predecir las convulsiones neonatales se evaluó mediante los valores de predicción positiva y negativa. La capacidad discriminativa de las variables continuas (pH, EB, lactato, eritroblastos, puntuación de Apgar) se midió mediante el área bajo las curvas ROC (AUROC). Se utilizó el test de suma de rango de Mann-Whitney y el test no paramétrico de la tendencia para estudiar las asociaciones entre los marcadores de alto riesgo y tanto el grado de Sarnat como el grado de EEG.

RESULTADOS

El estudio incluyó a 57 nacidos a término. Todos ellos ingresaron directamente a la unidad de cuidados intensi-

TABLA 1. Clasificación de la actividad de fondo del EEG

Anomalía	Actividad
Normal/anomalías leves	Patrón normal para la EG, incluyendo una actividad ligeramente anormal, como leves asimetrías, leve depresión del voltaje
Anomalías moderadas	Actividad discontinua con IBI < 10 s, clara asimetría o asincronía
Anomalías mayores	IBI de 10-60 s, depresión grave, ausencia de ciclos vigilia-sueño
EEG inactivo	Actividad de fondo < 10 µV, IBI > 60 s

EG: edad gestacional; IBI: intervalo entre brotes.

vos neonatales. Cuatro recién nacidos correspondieron a partos domiciliarios deliberados, de los que no se dispuso de la puntuación de Apgar ni de detalles exactos de la reanimación. Estos 4 recién nacidos fueron excluidos del análisis. De los 53 recién nacidos restantes, 49 se sometieron a monitorización vídeo-EEG temprana continua. El análisis sólo incluyó a los recién nacidos sometidos a monitorización continua del EEG. La mayoría de los recién nacidos (42/49) fueron incluidos al nacimiento y la media (DE) del intervalo entre el nacimiento y el inicio de la monitorización del EEG fue de 5,8 (2,7) horas. Siete recién nacidos sólo cumplieron los criterios de inclusión tras el inicio de las convulsiones clínicas, y su monitorización del EEG comenzó más de 12 horas después del nacimiento. La media (DE) del peso de los recién nacidos al nacimiento fue de 3.346 (658) gramos, y la de la edad gestacional fue de 40 (1,5) semanas.

Once (22%) de los 49 recién nacidos tuvieron convulsiones electroencefalográficas. Todos los recién nacidos tuvieron signos clínicos de EHI clasificados, según la puntuación de Sarnat; 6 en la categoría grave, 18 en la moderada y 25 en la leve. El grado de encefalopatía también fue clasificado según los hallazgos del EEG: 4 inactivo; 4 con anomalías mayores; 16 con anomalías moderadas y 25 normales o levemente anormales. La tabla 2 muestra los marcadores de alto riesgo de cada uno de los 49 recién nacidos. Hubo una puntuación de Apgar ≤ 5 a los 5 minutos en 17/49 (35%). Hubo un pH inicial ≤ 7,00 en 19/49 (39%). Fue necesaria la intubación en la sala de partos en 29/49 (59%) recién nacidos. Se dispuso de un valor inicial de lactato en 45 recién nacidos, que fue > 10 mmol/l en 31/45 (69%), y hubo un EB ≥ -15 mEq/l en 20/49 (41%). Se dispuso de los valores de eritroblastos de 38 recién nacidos, que fueron > 10 por 100 leucocitos en 18/38 (47%). El intervalo entre el nacimiento y la estimación inicial de la gasometría fue inferior a 30 minutos en 41/49, de 30-60 minutos en 5/49 y no determinado en 3/49 casos. La tabla 3 muestra la capacidad de predicción de cada uno de estos marcadores de alto riesgo. Los valores individuales de VPP de la puntuación de Apgar ≤ 5 a los 5 minutos, el pH ≤ 7,0 y la necesidad de intubación en la sala de partos fueron del 18%, 16% y 21%, respectivamente. Combinamos tres marcadores, denominados los "3 signos" de la predicción de la convulsión, para evaluar su valor combinado de predicción en nuestro grupo de pacientes⁵. La combinación de estos marcadores no mejoró su valor de predicción. De los 49 recién nacidos, 8 tuvieron los 3 factores de riesgo, de los que sólo 2 mostraron convulsiones, lo que resulta en un VPP (IC 95%) del 25% (3, 65) y un VPN (IC 95%) del 78% (62, 89). La sustitu-

TABLA 2. Marcadores de alto riesgo y aparición de convulsiones

Caso n.º	Rean	Modo	pH	Lactato	Apgar 1	Apgar 5	Conv	Sarnat
1	BMV	5	6,68	21,00	4	6	n	1
2	O ₂	3	7,10		7	9	n	1
3	O ₂	3	7,20	8,40	6	9	n	1
4	O ₂	5	7,14		6	7	n	1
5	BMV	3	7,24	4,20	5	9	Y	1
6	Int	5	7,01	6,90	0	2	Y	2
7	BMV	5	7,32	8,00	4	7	n	1
8	BMV	2	6,90	20,00	4	5	Y	2
9	BMV	2	6,86	13,50	1	6	n	2
10	No	5	7,18	1,50	4	8	n	1
11	Int	5	7,09	11,00	2	4	n	2
12	Int	2	7,20	6,70	3	6	Y	1
13	Int	5	7,03	13,50	3	5	n	1
14	Int	0	7,09	9,10	4	5	n	1
15	Int	2	7,04	12,50	6	7	Y	2
16	Int	2	7,00	19,00	6	8	Y	2
17	Int	5	6,70	17,00	0	5	n	1
18	Int	2	7,01	17,00	4	7	n	1
19	Int	5	7,09	11,50	5	6	n	1
20	O ₂	3	7,16	8,80	7	8	Y	2
21	Int	2	7,01	9,60	2	5	n	2
22	No	5	7,17	7,40	9	9	Y	2
23	BMV	0	6,88	13,30	5	7	n	1
24	Int	5	7,13	11,70	5	6	n	2
25	BMV	0	6,80	10,70	5	6	n	2
26	Int	2	6,99	11,70	2	4	n	2
27	Int	5	6,90	18,00	4	8	n	1
28	Int	5	6,80	16,00	2	5	n	2
29	No	5	7,13	9,30	8	10	n	1
30	BMV	1	7,06	11,60	5	7	Y	3
31	Int	5	6,95	10,90	1	7	n	2
32	Int	0	7,04	6,30	0	2	n	3
33	Int	1	6,50	20,00	1	5	n	3
34	BMV	1	6,80	17,00	5	5	n	1
35	Int	5	7,16	5,60	3	7	n	1
36	Int	5	6,90	13,20	7	8	n	1
37	BMV	2	7,03	10,40	1	7	n	1
38	Int	0	7,10	10,00	5	8	n	1
39	Int	5	7,04	10,80	2	7	n	1
40	BMV	2	6,99	6,30	3	7	n	1
41	Int	1	7,19	10,10	2	3	n	3
42	O ₂	5	7,09		8	8	n	2
43	Int	5	7,18	15,00	2	6	Y	2
44	Int	5	6,80	12,00	2	3	n	2
45	Int	5	7,05	12,10	4	5	n	1
46	No	0	7,17	11,00	6	7	n	2
47	Int	2	6,78		1	1	Y	3
48	Int	0	6,72	16,00	1	3	n	3
49	Int	5	6,95	17,00	2	6	n	1

Apgar 1: puntuación de Apgar al minuto de vida; Apgar 5: puntuación de Apgar a los 5 minutos de edad; BMV: ventilación con bolsa y mascarilla; conv: convulsiones; Int = intubación; lactato: mmol/l; modo: modo de parto (0: parto vaginal normal; 1: vacuum; 2: fórceps; 3: fórceps y vacuum; 4: cesárea electiva; 5: cesárea urgente); n = no; O₂: oxígeno libre; rean: necesidad de reanimación en la sala de partos; S: sí; Sarnat: puntuación de Sarnat (1: leve; 2: moderada; 3: grave).

ción del EB y el lactato por el pH en el modelo de los “3 signos” no mejoró su capacidad de predicción.

También examinamos la existencia de marcadores de alto riesgo en distintos grados de encefalopatía mediante la puntuación clínica de Sarnat y el grado de anomalía del EEG. Dado el pequeño número de recién nacidos con encefalopatía grave, consideramos conjuntamente los que presentaron encefalopatía grave y moderada. De los marcadores de alto riesgo examinados, la puntuación de Apgar a los 5 minutos, el valor elevado de eritroblastos y el EB > -15 mEq/l difirieron significativamente entre los grados de Sarnat (tabla 4). Sólo la puntuación de Apgar a los 5 minutos mostró una asociación estadísticamente significativa con el grado de EEG (p = 0,026).

Las convulsiones fueron clínicas y electroencefalográficas en 9/11 casos, y sólo electroencefalográficas en 2/11. Como ya hemos indicado, 4 recién nacidos cumplieron los criterios de inclusión pero no se sometieron a

TABLA 3. Capacidad de predicción de las convulsiones neonatales de los marcadores de alto riesgo

Marcador de riesgo	VPP	VPN	AUROC (IC 95%)
pH < 7,0	16%	73%	0,36 (0,17, 0,56)
Apgar < 5 a los 5 minutos	18%	74%	0,44 (0,22, 0,66)
Lactato > 10 mmol/l	16%	64%	0,43 (0,19, 0,67)
EB < -15 mEq/l	15%	72%	0,45 (0,24, 0,65)
Eritroblastos > 10 por 100 leucocitos	28%	80%	0,61 (0,38, 0,85)
Intubación	21%	75%	

AUROC: área bajo la curva ROC; EB: déficit de base; VPN: valor de predicción negativa; VPP: valor de predicción positiva.

monitorización continua del EEG por razones técnicas. De ellos, 2 recién nacidos tuvieron una sospecha clínica de convulsiones y, por ello, un grado moderado de Sarnat. Los otros 2 recién nacidos tuvieron un grado leve de Sarnat.

TABLA 4. Comparación de los marcadores de alto riesgo entre los recién nacidos con encefalopatía leve y los afectados de encefalopatía moderada o grave

Puntuación de Sarnat	Leve	Moderada/grave	Valor de p
pH	7,05 (6,95, 7,14)	7,01 (6,83, 7,05)	0,24
Lactato (mmol/l)	10,8 (8, 17)	11,65 (10,1, 15)	0,45
Exceso de base (mEq/l)	-11,00 (-9,3, 15,5)	-15,5 (-12,1, -18,5)	0,04
Apgar a los 5 minutos	7 (6, 8)	5,5 (3,5, 7)	0,01
Eritroblastos (por 100 leucocitos)	7 (3, 11)	16 (5, 7)	0,04

El valor de p de la asociación positiva se calculó mediante el test de suma de rango de Wilcoxon. Los resultados corresponden a la mediana (cuartil superior e inferior).

DISCUSIÓN

Durante mucho tiempo, lo único que podían ofrecer los médicos al recién nacido tras una asfixia perinatal ha sido la asistencia de apoyo, lo que les permitía seguir la evolución clínica de la encefalopatía antes de asignar un pronóstico. La posibilidad de tratamientos neuroprotectores como la hipotermia aumenta la importancia de la predicción exacta del resultado en las 6 primeras horas de vida¹⁵.

Nuestros resultados subrayan la dificultad encontrada por los investigadores y los clínicos para asignar un pronóstico temprano y exacto a estos recién nacidos. Las puntuaciones de Apgar, la alteración ácido-básica, los eritroblastos y la necesidad de reanimación en la sala de partos no predijeron fiablemente, de forma individual, la aparición de las convulsiones. Además, hemos demostrado la falta de mejoría de la predicción mediante la combinación de los marcadores de alto riesgo. Esto contradice la teoría de los “3 signos”, citada con frecuencia, del aumento del riesgo de convulsiones con numerosos marcadores de alto riesgo. El grupo de Perlman y Risser, que demostró un VPP del 80% con una combinación de la puntuación de Apgar, el pH $\leq 7,0$ y la necesidad de intubación en la sala de partos, se basó en una población similar: 96 recién nacidos de alto riesgo de una población cercana a 15.000 nacimientos. En su grupo, sólo 5 recién nacidos tuvieron convulsiones diagnosticadas clínicamente⁵. Es importante observar que en ambos grupos de recién nacidos de alto riesgo fueron muy pocos los recién nacidos con los “3 signos”. Esto dificulta la extracción de cualquier conclusión sobre los valores de predicción observados, aunque no es probable que constituya una puntuación clínica útil. Encontramos una diferencia estadísticamente significativa de las puntuaciones de Apgar, los eritroblastos y el EB entre los recién nacidos que desarrollaron una encefalopatía leve y los que progresaron a una encefalopatía moderada/grave. El significado clínico de estos hallazgos dependerá individualmente del médico.

La monitorización vídeo-EEG temprana y continua nos permitió mejorar nuestra exactitud en la detección de las convulsiones, pero no mejoró la capacidad de predicción de las mediciones clínicas tempranas. Además, no encontramos mejoría del valor de predicción al sustituir el EB o el lactato por el pH en el modelo de los “3 signos”. El resultado tras una acidosis intensa es variable. Esto ha sido demostrado previamente, y de nuevo por nuestro grupo⁴. Si nos centramos en la acidosis metabólica, especialmente en la acidosis láctica, podemos identificar a los recién nacidos en riesgo de EHI, pero no nos ayuda a predecir la aparición de las convulsiones ni el grado de la encefalopatía^{6,16}.

No nos debe sorprender que los cambios reactivos a un proceso patológico subyacente no nos brinden el cuadro global. La alteración ácido-básica es un episodio secundario causado por la inadecuada perfusión y oxigenación tisular. Los estudios en animales han demostrado que el mayor factor de predicción de la lesión neuronal es la hipotensión, no la hipoxia¹⁷. Además, estos mismos experimentos sobre animales demuestran que sólo los fetos de oveja que desarrollan la supresión de su EEG durante los períodos de asfixia inducida desarrollarán daño cerebral. Ninguno de nuestros actuales “marcadores tempranos” nos indica el grado de alteración hemodinámica o electroencefalográfica padecido por el recién nacido.

La puntuación de Sarnat tiene buena capacidad de predicción, pero no puede ser asignada hasta las 24 horas de edad, demasiado tarde para la beneficiosa inclusión en los tratamientos neuroprotectores. Por el contrario, la clasificación del EEG puede ser asignada poco después del nacimiento y ofrece un pronóstico más fiable que la puntuación de Sarnat aislada¹⁸. El EEG sigue siendo nuestro mejor método de predicción del resultado neurológico en la EHI^{19,20}. Un EEG normal o levemente anormal en las primeras 24 horas de vida tiene un VPP del 94% en la predicción de una evolución neurológica normal. Por el contrario, un EEG gravemente anormal, o inactivo, predice la muerte o una grave discapacidad en el 100% de los casos. Las anomalías moderadas se asociarán con discapacidad neurológica en cerca del 60% de los casos. Desgraciadamente, la mayoría de los centros no tienen acceso, en la actualidad, ni al instrumental ni a la pericia necesarias para un rápido registro e interpretación del EEG neonatal.

Se ha demostrado que el EEG temprano integrado en amplitud (aEEG) predice con exactitud la gravedad de la encefalopatía y el resultado neurológico a largo plazo²¹. Por esta razón ha sido utilizado en la inclusión de los recién nacidos con encefalopatía moderada y grave en ensayos clínicos de hipotermia neuroprotectora, con resultados prometedores¹⁵. Sin embargo, el aEEG muestra una escasa fiabilidad comparado con el EEG continuo, cuando se interpreta por personal inexperto, y no permite la localización de la patología o la actividad convulsiva²².

CONCLUSIONES

La mayoría de los recién nacidos que desarrollan EHI habrá mostrado cierta evidencia de pérdida perinatal del bienestar. Sin embargo, ni la situación al nacer ni el grado de acidosis metabólica predice con fiabilidad la aparición de convulsiones. El desarrollo de un análisis tem-

prano y experto del EEG neonatal es, en la actualidad, nuestra mayor esperanza de avance en los tratamientos neuroprotectores y en la predicción exacta del resultado en la EHI.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue financiado por becas del Irish Institute of Clinical Neuroscience y del Health Research Board of Ireland. Damos las gracias a los padres de los recién nacidos que participaron en el estudio y al personal de enfermería del Unified Maternity Service, Cork, por su ayuda y entusiasmo.

BIBLIOGRAFÍA

- Volpe JJ. Neurology of the newborn. 3.^a ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1994.
- Low JA, Galbraith RS, Muir DW, Killen HL, Karchmar EJ. Motor and cognitive deficits after intrapartum asphyxia in the mature infant. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;158:356-61.
- Cheung PY, Robertson CMT. Predicting the outcome of term neonates with intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr*. 2000;89:262-71.
- Groenendaal F, De Vries LS. Selection of babies for intervention after birth asphyxia. *Semin Neonatol*. 2000;5:17-32.
- Perlman JM, Risser R. Can asphyxiated infants at risk for neonatal seizures be rapidly identified by current high-risk markers? *Pediatrics*. 1996;97:456-62.
- Da Silva S, Hennebert N, Denis R, Wayenberg JL. Clinical value of a single postnatal lactate measurement after intrapartum asphyxia. *Acta Paediatr*. 2000;89:320-3.
- Andres RL, Saade G, Gilstrap LC, et al. Association between umbilical blood gas parameters and neonatal morbidity and death in neonates with pathologic fetal acidemia. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:867-71.
- Blackwell SC, Refuerzo JS, Wolfe HM, et al. The relationship between nucleated red blood cell counts and early onset neonatal seizures. *Am J Obstet Gynecol*. 182:1452-7.
- Boylan GB, Pressler RM, Rennie JM, et al. Outcome of electroclinical, electrographic, and clinical seizures in the newborn infant. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41:819-25.
- Malone A, Ryan CA, Boylan GB, Connolly S. Ability of medical staff to accurately distinguish neonatal seizures from nonseizures movements. *J Fetal Matern Med*. En prensa 2006.
- Yildizdas D, Yapicioglu H, Yilmaz HL, Sertdemir Y. Correlation of simultaneously obtained capillary, venous, and arterial blood gases of patients in a paediatric intensive care unit. *Arch Dis Child*. 2004;89:176-80.
- Neonatal laboratory blood sampling: comparison of results from arterial catheters with those from an automated capillary device. *Neonatal Netw*. 2000;19:27-34.
- Sarnat HB, Sarnat MS. Neonatal encephalopathy following fetal distress: a clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1976;33:695-706.
- Pressler RM, Boylan GB, Morton M, Binnie CD, Rennie JM. Early serial EEG in hypoxic ischaemic encephalopathy. *Clin Neurophysiol*. 2001;112:31-7.
- Coolcap Study Group. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365:663-70.
- Sehdev HM, Stamillio DM, Macones GA, Graham E, Morgan MA. Predictive factors for neonatal morbidity in neonates with an umbilical arterial cord pH less than 7.00. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:1030-4.
- Gunn AJ, Parer JT, Mallard CE, Williams CE, Gluckmann PD. Cerebral histologic and electrographic changes after asphyxia in fetal sheep. *Pediatr Res*. 1992;31:486-91.
- Van Lieshout HBM, Jacobs JWFM, Rotteveel JJ, Geven W, v't Hof M. The prognostic value of the EEG in asphyxiated newborns. *Acta Neurol Scand*. 1995;91:203-7.
- Pezzani C, Radvanyi-Bouvet M-F, Relier JP, Monod N. Neonatal electroencephalography during the first twenty-four hours of life in full-term newborn infants. *Neuropediatrics*. 1986;17:11-8.
- Selton D, Andre M. Prognosis of hypoxic-ischaemic encephalopathy in full-term newborns: value of neonatal electroencephalopathy. *Neuropediatrics*. 1997;28:276-80.
- Toet MC, Hellstrom-Westas L, Groenendaal F, Eken P, De Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81:F19-23.
- Rennie JM, Chorley G, Boylan GB, Pressler R, Nguyen Y, Hooper R. Non-expert use of the cerebral function monitor for neonatal seizure detection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89:F37-40.