

Contribución original

Francisco Rodríguez-Valdés René,¹ Liane Aguilar-Fabré Liane,¹ Libertad Rivera-Alés,² Lídice Galán-García,³ Kenia Aguilar-Fabré,⁴ Javier Barrera-Sánchez,⁵ Jorge Francisco Bosch-Bayard.⁶

¹Clínica del Sistema Nervioso, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Querétaro.

²Servicio de Neonatología. Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba.

³Departamento de Neuroinformática. Centro de Neurociencias de Cuba. La Habana. Cuba.

⁴Instituto Interamericano de ciencias de la Salud. Querétaro. México.

⁵Facultad de Enfermería. Universidad Autónoma de Querétaro. México.

⁶Instituto de Neurobiología. Unidad de Neurodesarrollo. Universidad Autónoma de México, Querétaro, México.

Estudio clínico y electroencefalográfico en lactantes con factores de riesgo de daño neurológico

Clinical and electroencephalographic study in infants with risk factors for neurological damage

Resumen

Introducción: Entre 3-5 % de los recién nacidos vivos tienen riesgo de daño neurológico. Los daños que ocurren en el período perinatal causan entre 55-75 % de los déficits neurológicos. La detección, seguimiento e intervención oportuna permite prevenir o minimizar estas secuelas.

Objetivos: Caracterizar clínica y electroencefalográficamente un grupo de niños desde 1 mes hasta el año de edad, con factores de riesgo de daño neurológico.

Métodos: Se realizó evaluación clínica y electroencefalográfica de 87 niños (media edad 67.53 días, desviación estándar 48.67) con algún factor de riesgo de daño neurológico, realizándoseles estudio electroencefalográfico digital. Para el análisis estadístico se utilizó el test no paramétrico U Mann-Whitney con un 95 % de confianza en las pruebas de hipótesis ($p < .05$).

Resultados: Los factores de riesgo natales fueron los más frecuentes predominando la asfixia perinatal y el distrés respiratorio. El 66.66 % (58/87) de los niños presentaron 3 o más factores de riesgo. De los EEG realizados, el 59.09 % mostraron alteraciones moderadas. Existió una asociación estadísticamente significativa entre la evolución clínica y la presencia de convulsiones, así como entre la edad gestacional y la presencia de convulsiones y 3 o más factores de riesgo.

Conclusiones: La evaluación clínica y electroencefalográfica temprana podría ser de utilidad para orientar, modificar o sugerir conductas terapéuticas y de seguimiento en recién nacidos con factores de riesgo de daño neurológico.

Palabras clave

Electroencefalograma, lactantes, factores de riesgo, daño neurológico.

Abstract

Introduction: It's estimated that between 3-5% of living newborns have neurology risk. The damage that occurs in perinatal period cause 55-75% of neurology deficit. Timely detection, follow-up and intervention permits prevent and/or minimize those aftermaths.

Objectives: To characterizer clinic and electroencephalographic of a group of children with neurology damage risk factors.

Methods: An early clinic-neurophysiologic evaluation of 87 infants in ages from one month to one year (M 67.53, SD 48.67 days, respectively) was carried out because they showed some neurology damage risk factor. They were undergoing to digital electroencephalography studies. The statistical analysis of data was performed with the Mann-Whitney U test, IC 95% in hypothesis test ($p < 0.05$).

Results: Birth risk factors had the highest frequency predominantly perinatal asphyxia and respiratory distress. The concurrence of 3 or more risk factors was discovered in 66.66% (58/87) of them. A percentage of 59.09 of EEG performed showed moderate disorders. There was a significant statistical association between clinical course of children and presence of seizures, as well as between gestational age, seizures and 3 or more risk factors.

Conclusions: The early clinical-electroencephalographic evaluation could be used to guide, modify or suggest therapeutic strategies and follow-up in infants with neurology damage risk factors.

Keywords

Electroencephalogram, infants, risk factors, neurology damage.

Correspondencia:

Dr. Jorge Francisco Bosch-Bayard.

Instituto de Neurobiología. Unidad de Investigaciones en Neurodesarrollo.

Universidad Autónoma de México, Boulevard Juriquilla 3001, Querétaro. Código Postal: 76230

Tel.: 442 192 6101 ext. 117.

Correo electrónico: oldgandalf@gmail.com

Introducción

El daño cerebral infantil se estima entre un 2–5% de los nacidos vivos,¹ existiendo una serie de factores de riesgo prenatales, perinatales, postnatales y sociales que incrementan el riesgo de desarrollo de desviaciones de neurodesarrollo infantil.

Los daños que ocurren en el periodo perinatal causan entre el 55–75% de los déficits neurológicos. Los recién nacidos pretérminos constituyen una población vulnerable con un elevado riesgo de sufrir problemas médicos y discapacidades neuroconductuales^{2,3} incluyendo pobre desempeño cognitivo, mayores dificultades de aprendizaje, así como un riesgo elevado de presentar trastornos conductuales. Del total de niños prematuros hasta un 47% de ellos presentan posteriormente una parálisis cerebral, 27% muestran trastornos cognitivos importantes y los trastornos sensoriales se hallan en un 23–37%.^{4,5}

Las desviaciones del neurodesarrollo (DND) no detectadas e intervenidas de manera temprana, pueden ser causa de que los niños puedan enfrentar serias dificultades para lograr un nivel de instrucción adecuada, así como una plena integración e inclusión social. La detección, seguimiento e intervención oportuna permite prevenir y/o minimizar estas consecuencias negativas.

El electroencefalograma (EEG) ha sido una de las herramientas de más amplio uso en la evaluación de los recién nacidos con bajo peso al nacer, prematuros, con asfixia al nacer y convulsiones neonatales entre otros factores de riesgo para el desarrollo futuro de las DND.^{6,7}

El EEG es una técnica no invasiva de gran valor que puede ser usada durante el periodo neonatal para cuantificar los aspectos rápidamente cambiantes de la actividad bioeléctrica de la corteza cerebral o detectar daño cerebral y disfunciones.⁸

Comparado con las imágenes de resonancia magnética, el EEG tiene una resolución temporal mayor y su obtención es relativamente fácil en niños pequeños, a un menor costo. Durante la infancia los agentes causales de la mayoría de las alteraciones del Sistema Nervioso Central están relacionados a trastornos en el proceso normal de maduración cerebral. Sin embargo, la mayoría de los estudios hacen referencias a las alteraciones encontradas en el EEG, asociadas a un factor de riesgo en específico y no realizan una valoración integral del efecto que producirían sobre la maduración cerebral y en especial sobre la actividad eléctrica cerebral la coexistencia de varios factores de riesgo para el desarrollo de Retardo Neuro-desarrollo (RND) infantil.

El objetivo de este trabajo es caracterizar clínica y electroencefalográficamente un grupo de niños entre 1 mes y 1 año de edad, con diferentes factores de riesgo de daño neurológico.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de 87 pacientes a partir del mes de nacido y hasta el año de edad (media 67.53 días, DE 48.67) remitidos a la consulta de Neurodesarrollo por presentar algún factor de riesgo neurológico. Se clasifica como factor de riesgo neurológico, a aquellos niños que por sus antecedentes pre, peri o postnatales tienen más probabilidades de presentar en los primeros años de vida, problemas del desarrollo ya sean cognitivos, motores, sensoriales o de comportamiento, pudiendo ser éstos transitorios o definitivos.⁹ Los datos fueron obtenidos de los expedientes clínicos. Se les realizó, además evaluación electroencefalográfica a 77 niños, siendo excluidos 10 niños cuyos padres no dieron su consentimiento informado para la realización de estos.

El registro electroencefalográfico se realizó en una habitación con luz tenue y en sueño espontáneo. Se utilizó el electroencefalógrafo digital MEDICID 5 (Neuronic SA) con una ganancia de los amplificadores de 10 000, frecuencia de muestreo de 200

Hz y filtros con un ancho de banda de 0,5-30 Hz. Se emplearon 19 electrodos de superficie colocados según el sistema internacional 10-20. Como referencia se utilizaron electrodos cortocircuitados ubicados en ambos lóbulos de las orejas. La inspección visual del EEG se realizó fuera de línea por tres expertos de manera independiente.

Los estudios electroencefalográficos fueron clasificados como: a) normales, si la actividad electroencefalográfica estaba acorde a su edad concepcional en el momento de realizarse el estudio; b) con alteraciones mínimas (inmadurez de los ritmos de base, asincronía interhemisféricas, disminución de voltaje); c) alteraciones moderadas (puntas y ondas agudas generalizadas o focales persistentes); d) trazado crítico (con patrones focales durante las crisis, descargas monorrítmicas focales o multifocales durante las crisis); y e) alteraciones graves (presencia de trazado isoelectrico o con un patrón de salvas supresión).¹⁰

La edad concepcional se calcula como la suma de la edad gestacional en semanas del bebé en el momento del nacimiento, sumada con la edad cronológica del bebé en semanas, en el momento de realizarse el estudio.

Con el propósito de determinar diferencias significativas entre las medias de dos poblaciones, se realizó un análisis estadístico, basado en un test no paramétrico U Mann-Whitney con un 95 % de confianza en las pruebas de hipótesis ($p < .05$). Las poblaciones fueron conformadas a partir de considerar los diferentes factores de riesgo en la muestra estudiada. Fueron comparados los resultados del EEG y la evolución clínica de los 77 pacientes a los cuales se les realizó EEG.

Consideraciones éticas

Para la inclusión de los niños en esta investigación se solicitó el consentimiento informado de los padres, no se divulgan datos individuales y se cumplió con las normas éticas establecidas. La investigación fue aprobada por el comité de ética de las investigaciones del Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez y la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Querétaro, cumpliendo

con las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 2000.

Resultados

Se estudiaron clínicamente 87 sujetos en los cuales predominaron las alteraciones neurológicas en el sexo masculino (56.32 % sexo masculino y 43.68 % sexo femenino), de los cuales 54 fueron recién nacidos a término y 33 pre-términos con una edad gestacional media de 36.84 semanas (DE 3.59, intervalo de confianza: 25-42 semanas). El peso promedio al nacer fue de 2771 g (DE 915.58, intervalo de confianza: 772- 4506), solamente en 10 casos (30.30%) el peso fue inferior a 1500 g.

Al analizar el comportamiento de los factores de riesgo la **Tabla 1** muestra que los factores de riesgo natales son los más frecuentes, al predominar la asfixia perinatal y el distrés respiratorio. Sin embargo, el 66.66 % (58/87) de los niños mostró la concurrencia de 3 o más factores de riesgo, el 16.09 % (14/87) presentó 2 factores de riesgo y el 17.24 % (15/87) sólo un factor de riesgo.

Las convulsiones neonatales se presentaron de manera aislada (como único factor de riesgo) en el 27.2 %, asociada a otro factor de riesgo en el 18.1 % y con más de 2 factores de riesgo en el 53.7%.

Los resultados del análisis estadístico para determinar diferencias significativas entre las poblaciones conformadas a partir de considerar los diferentes factores de riesgo en la muestra estudiada se muestran en la **Tabla 2**.

Los resultados de la evaluación clínica al año de edad mostró que el 70.02 % presentó una buena evolución clínica (**Tabla 3**).

Resultados electroencefalográficos

Del total de la muestra se les realizó EEG a 77 niños, cuyos resultados se muestran en la **tabla 4** apreciándose que el 55.26 % de los EEG realizados mostraron alteraciones moderadas, dadas por la presencia de puntas y ondas agudas

generalizadas o focales, persistentes durante el trazado.

La evaluación de las manifestaciones clínicas y los hallazgos electroencefalográficos se muestran en la **Tabla 5**, no existiendo asociación significativa entre ambos.

En el estudio 22 pacientes presentaron convulsiones neonatales, de ellos el 81.82 % (18/22) eran recién nacidos a término. Del total de pacientes con convulsiones neonatales, en el 13.63 % (3/22) el trazado electroencefalográfico fue normal, el 9.09 % (2/22) presentó alteraciones mínimas, el 59.09% (13/22) alteraciones moderadas y el 18.18% (4/22) alteraciones graves.

Tabla 1. Distribución de los Factores de Riesgo.

Factor de Riesgo	%	Factor de Riesgo	%	Factor de Riesgo	%
Prenatales		Natales	37.93	Postnatales	
Infección vaginal	37.93	Prematurez	33.48	Crisis convulsivas	25.29
Amenaza de aborto	4.60	Bajo peso	20.69	Sepsis	31.03
Anemia	14.94	Apgar bajo	47.13	Hipoglicemia	4.60
Hipertensión Arterial Sistémica	22.99	Asfixia Perinatal	42.53	Hidrocefalia	5.75
Diabetes Mellitus	6.89	Distrés Respiratorio		Hemorragias	4.60
				Riesgo social	16.09

95 % de confianza (p<.05)

Tabla 2. Resultados del análisis estadístico de las condiciones asociadas.

Condiciones asociadas	Valor de p
Edad gestacional-Convulsiones.	0.02
Edad gestacional-Presencia de 3 o más factores de riesgo.	0.00
Edad gestacional-Bajo peso al nacer.	0.00
Edad gestacional-Asfixia perinatal.	0.00
Edad gestacional-Distrés Respiratorio.	0.00
Presencia de 3 o más factores de riesgo-Bajo peso al nacer.	0.02
Presencia de 3 o más factores de riesgo-Distrés respiratorio.	0.01
Presencia de 3 o más factores de riesgo-Asfixia Nacer.	0.00
Bajo peso-Distrés respiratorio.	0.01
Bajo peso-Asfixia perinatal.	0.02
Bajo peso- Presencia de 3 o más factores de riesgo.	0.01
Evolución Clínica-Convulsiones.	0.00
Asfixia perinatal- Distrés Respiratorio.	0.00

Tabla 3. Evolución clínica al año de edad de los sujetos de la muestra.

Evolución clínica	% / N
Buena evolución	70.2 % (61/87)
RDPM	9.3 % (8/87)
Epilepsia	12.6 % (11/87)
Hidrocefalia	2.3 % (2/87)
RDPM y epilepsia	1.1 % (1/87)
Hidrocefalia y epilepsia	1.1 % (1/87)
Parálisis Cerebral	1.1 % (1/87)
Parálisis Cerebral y epilepsia	2.3 % (2/87)
Total	100 %

RDPM: Retraso del Desarrollo Psicomotor.

Tabla 4. Alteraciones electroencefalográficas de la muestra.

EEG normal	18.42 % (14/77)
Alteraciones mínimas	18.42 % (14/77)
Alteraciones moderadas	55.26 % (43/77)
Trazados críticos	0 %
Alteraciones graves	7.89 % (6/77)

Tabla 5. Asociación entre las variables clínicas y el EEG.

Asociaciones	Valor de p
EEG-Edad gestacional	0.68
EEG-Convulsiones	0.56
EEG-bajo peso al nacer	0.92
EEG-distrés respiratorio	0.60
EEG-asfixia	0.60

95 % de confianza ($p < .05$)

Discusión

La atención brindada a los recién nacidos en las Unidades De Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) ha permitido aumentar la supervivencia de los mismos, pero al mismo tiempo, ello supone el egreso de un número cada vez mayor de neonatos de alto riesgo.¹¹⁻¹² Estos avances en el cuidado crítico neonatal han mejorado las tasas de supervivencia, pero no han conseguido vigilar completamente la aparición de una serie de secuelas en el neurodesarrollo en una porción significativamente elevada de sobrevivientes.

Las secuelas incluyen parálisis cerebral, retardo mental, epilepsia, déficits auditivos, visual, de la atención, hiperactividad y labilidad emocional, con fracasos posteriores en el aprendizaje. La tasa de alteraciones neurológicas severas en prematuros menores de 1500 gramos ha permanecido entre 10% y 30%, con resultados menos favorables para aquellos neonatos severamente asfixiados.¹¹⁻¹⁴

La asfixia perinatal fue el factor de riesgo con mayor representatividad en este estudio coincidiendo

con lo reportado en la literatura.¹⁵ La asfixia perinatal es un incidente grave en los neonatos por la hipoxia e isquemia generalizada que ocasiona cambios bioquímicos y funcionales de carácter sistémico, particularmente en el Sistema Nervioso Central (SNC).¹⁶ Nagdyman y colaboradores, afirman que aproximadamente un tercio de los recién nacidos con asfixia presentan encefalopatía hipóxico-isquémica.¹⁷ El diagnóstico de un evento de asfixia perinatal implica el comienzo temprano de un síndrome neurológico neonatal. Diversos estudios han comprobado las secuelas neurológicas de la hipoxia perinatal las cuales pueden ir desde leves hasta severas.¹⁸⁻²¹

Los neonatos con asfixia perinatal que corren más riesgo de morir o presentar discapacidad neurológica posterior son los que presentan puntuaciones de Apgar bajas persistentes, otros signos neurológicos y convulsiones en las primeras 48 horas de vida.²² La puntuación del Apgar a los 5 minutos de vida es el que presenta mayor concordancia con la acidosis metabólica²³ y mejor correlación con el riesgo de secuelas neurológicas,²⁴ aunque la presencia de una puntuación de Apgar normal no excluye la posibilidad de futuras secuelas neurológicas.²⁴

Un estudio realizado por González de Dios²⁵ reporta que el 47.1% de los recién nacidos con taquipnea de su muestra presentaron manifestaciones extraneurológicas, siendo la más frecuente la patología respiratoria, principalmente la taquipnea respiratoria del recién nacido y el síndrome de aspiración de líquido meconial. En esta investigación se corroboró una fuerte asociación estadística entre el distrés respiratorio y la asfixia perinatal.

Las convulsiones en el período neonatal constituyen la expresión clínica principal de una disfunción del SNC. A diferencia de lo que sucede en otras edades pediátricas, en este período son idiopáticas sólo de forma excepcional (1-2%). Se considera que entre el 0.15-1.4% de los recién nacidos presentan convulsiones en esta etapa, llegando hasta un 6% en series de recién nacidos menores de 36 semanas. La incidencia aumenta hasta alcanzar el 25 %, si se analiza la población de neonatos de UCIN²⁶, lo cual coincide con lo reportado en esta investigación.

Las convulsiones neonatales pueden ser ocasionales debido a una disfunción neuronal aguda como consecuencia de una agresión cerebral, o pueden reiterarse de manera crónica configurando una epilepsia. En el primer caso, entre el 10-30 % evolucionará hacia una epilepsia secundaria en el lactante o en el niño mayor y en las segundas algunas evolucionarán hacia epilepsia en etapas posteriores, o se autolimitan al período neonatal.²⁶

En esta investigación se hace evidente una asociación entre la edad gestacional y las convulsiones neonatales. Un estudio realizado por Sheth *et al*²⁷ donde analizan la relación entre estas dos condiciones hallaron una distribución parabólica con una menor incidencia entre las 30-36 semanas (4.8%) frente al grupo a término (11.9%), mientras en prematuros extremos con menos de 30 semanas de gestación la incidencia fue de 14.1 %. Los resultados de este estudio coinciden con lo reportado por otros autores,^{10,27} la mayoría de los pacientes que presentaron convulsiones eran a término (81.82 %) frente a un 18.18 % en los recién nacidos pretérminos. Este comportamiento ha sido relacionado con la etiología subyacente: la hemorragia intraventricular en los prematuros extremos y la encefalopatía hipóxico-isquémica en los recién nacidos a término. La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es un síndrome neurológico producto de la falla en el suministro de oxígeno y la perfusión cerebral y ocurre entre 1-3 x 1000 recién nacidos vivos a término. Los neonatos con encefalopatía moderada, tienen una mortalidad relativamente baja (5%) y secuelas neurológicas en el 20-40% de los sobrevivientes. Los que presentan una EHI severa tienen 75 % de probabilidad de morir (75%), mientras el 60-100 % de los sobrevivientes presentan secuelas neurológicas severas.²⁸⁻³⁰

Las alteraciones electroencefalográficas descritas en el grupo de pacientes que presentaron crisis convulsivas neonatales en esta investigación son similares a las halladas por Campistol J. y colaboradores³¹, destacándose que la mayor parte de los pacientes presentaron alteraciones moderadas y severas. Alcover-Blocha y cols¹⁰ reporta que el registro de un EEG patológico

(crítico o con alteraciones graves) se asocia a una evolución desfavorable en la mayoría de los casos. Un pronóstico más acertado en estos pacientes puede realizarse a partir de la etiología de las convulsiones neonatales y de los patrones electroencefalográficos.³² La persistencia de registros patológicos más allá de las 72 horas de nacido se asocia invariablemente a la muerte o a secuelas neurológicas graves, mientras que la recuperación precoz, antes de las 12 o al menos las 36 horas, se asocia con resultados normales o con alteraciones neurológicas menores³³. De forma general, las investigaciones existentes sobre electroencefalografía en lactantes de alto riesgo de daño neurológico son escasas, con muestras pequeñas, abordan diferentes visiones del problema y no realizan un seguimiento estricto durante el periodo neonatal.

En el estudio de Jiménez y colaboradores³⁴ se describen como principales factores pronósticos en la asfixia perinatal, la aparición de alteraciones neurológicas clínicas durante la primera semana de vida, como pueden ser la presencia de convulsiones y un EEG patológico. Conclusiones similares obtuvieron Andre y colaboradores³⁵ quienes plantean que aquellos recién nacidos asfícticos que continuaban presentando alteraciones clínicas y electroencefalográficas al séptimo día de nacido, posteriormente mostraban secuelas hasta en un 75 % de los casos.

La electroencefalografía convencional posee una serie de limitaciones en el estudio de estos pacientes entre las que se destacan: dificultades en el monitoreo prolongado, excesivo número de electrodos, interferencias eléctricas por equipos del entorno, dificultades en la interpretación del estudio (al ser necesario un personal con entrenamiento en neurofisiología clínica) y la realización de registros tan breves (45-60 minutos), que aún con evaluaciones periódicas se pierde información sobre la evolución de las alteraciones de la actividad de base, los estados de sueño y las convulsiones esporádicas. La incorporación del EEG integrado por amplitud (EEGa), también conocido como monitor de función cerebral, es un método sencillo de registro

continuo de la actividad eléctrica cortical, que permite predecir la evolución neurológica final en tan corto plazo como las primeras 6 horas de vida.^{8,33,36}

Las lesiones neurológicas en los recién nacidos, pueden tener un inicio en la etapa prenatal y se pueden explicar por la activación de cascadas inflamatorias que parecen predominar más en neonatos del género masculino, como sucede en nuestra muestra. Esto coincide con los resultados de otros autores, por lo que se asume la posible existencia de factores neuroprotectores para el género femenino.^{10,37,38}

Las tres cuartas partes de nuestra muestra presentaba una superposición de factores de riesgo. Un estudio realizado por Salinas-Álvarez y colaboradores³⁸ en pacientes con alto riesgo neurológico describe que en una escala de 1-10 factores de riesgo, su muestra tuvo como promedio 4.1 factores. Se ha descrito que estos casos presentan mayor probabilidad de desarrollar alguna minusvalía, pero que el acúmulo de riesgos no equivale a una suma sino que su efecto se potencia;⁹ algunos factores de riesgo conllevan un riesgo más elevado de ocasionar una afectación del desarrollo psico-neuro-sensorial entre los que destaca el peso al nacimiento.²⁸

Por otra parte, la predicción de daños mórbidos ha hecho necesaria la búsqueda de indicadores bioquímicos, neurofisiológicos y de neuroimagen para identificar tempranamente lesiones que amenacen la evolución satisfactoria de los niños, por alteraciones morfológicas y funcionales.

Al tener en cuenta que el intervalo entre la lesión neurológica inicial y el desarrollo de un daño permanente, ofrece una ventana de oportunidad para empezar algunas intervenciones terapéuticas con la finalidad de detener el daño o promover la evolución neurológica de los niños, resulta crucial hacer la identificación temprana de aquellos recién nacidos con riesgo alto que puedan verse beneficiados por un manejo neuroprotector.

Conclusiones

La evaluación clínica y electroencefalográfica temprana podría ser de utilidad para orientar, modificar o sugerir conductas terapéuticas y de seguimiento en recién nacidos con factores de riesgo de daño neurológico, para lo cual resultaría crucial la creación de programas que permitan la evaluación temprana y seguimiento de los recién nacidos identificados con factores de riesgos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

Fuentes de financiamiento

No existió una fuente de financiamiento particular para este informe científico debido a que los pacientes provienen del servicio de salud pública gratuito.

Referencias

1. Ferriero D. *Neonatal brain injury*. N Engl J Med. 2005;351 (19):1985-95.
2. Clark C, Woodward L. *Neonatal cerebral abnormalities and later verbal and visuospatial working memory abilities of children born very preterm*. Dev Neuropsychol. 2010;35:622-42.
3. Taylor HG, Klein N, Minich NM, Hack M. *Middle-school-age outcomes in children with very low birth weight*. Child Dev. 2000;71 (6):1495-511. 5.
4. Peterson B, Anderson AW, Ehrenkranz R, Staib LH, Tageldin M, Colson E, et al. *Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlate in term and preterm infants*. Pediatrics. 2003; 111 (5):939-48.
5. Fraello D, Maller-Kesselman J, Vohr B, Katz KH, Kesler S, Schneider K, et al. *Consequence of preterm birth in early adolescence: the role of language on auditory short-term memory*. J Child Neurol. 2011; 26:738-42.
6. Hahn JS, Tharp BR. *Neonatal and Pediatric Electroencephalography*. In: Aminoff MJ (ed). *Electrodiagnosis in clinical neurology*. New York: Churchill Livingstone 1992:93-141.
7. Laureta E, Mizrahi EM, Moshé SL. *Seizures and epilepsies in the preterm and term neonate*. In: Shomer DL, da Silva FL (eds.) *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic principles, clinical applications, and related fields*. Lippincott Williams & Wilkins, 2011: 465-479.
8. Mizrahi EM. *Atlas of neonatal electroencephalography*. In: Mizrahi EM, Hrachovy RA, Kellaway P (eds.) Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
9. Poo P, Campistol J, Iriondo M. *Recién nacido de riesgo neurológico en el año 2000. Recomendaciones para el seguimiento, incorporación de nuevos instrumentos*. Rev Neurol. 2000;31: 645-652.
10. Alcover-Bloch E, Campistol J, Iriondo-Sanz M. *Convulsiones neonatales, experiencia en la unidad*. Revista de Neurología. 2004; 38 (9):808-812.
11. Rey H, Aguilar LE. *Seguimiento de neonatos de alto riesgo*. En: El recién nacido latinoamericano. Rey H (ed.). Cali: ASPROMEDICA 1986. p. 343-371.
12. Allen MC. *An overview of long-term outcome*. En: Witter FR, Keith LG (eds.). *Textbook of prematurity*. Boston: Little, Brown & Co; 1993. p. 371-383.
13. Martínez E. *Recién nacido de alto riesgo*. En: Martínez E, Martteli M, Martínez G, Fayad S, Capurro H, (eds.). *Perinatología neonatología*. Barranquilla: Ediciones UniNorte; 2000. p. 28-36.
14. Hill A, Volpe JJ. *Hypoxic ischemic cerebral in the newborn*. In: Swaiman KF, Ashwal S (eds.). *Pediatric neurology. Principles and practice*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1999. p. 191-204.
15. Watanabe K, Miyazaki S, Hara K, Hakamada S: *Behavioral state cycles, background EEGs and prognosis of newborns with perinatal hypoxia*. Electroenceph Clin Neurophysiol. 1980; 49:618-625.
16. Flores-Compadre JL, Cruz F, Orozco G, Vélez A. *Hipoxia perinatal y su impacto en el neurodesarrollo*. Rev. Chil Neuropsicol. 2013; 8:26-31.
17. Nagdyman N, Kömen W, Ko H-K, Müller C, Obladen M: *Early biochemical indicators of hypoxicischemic encephalopathy after birth asphyxia*. Pediatr Res. 49:502-506, 2001.
18. Azzopardi D. *Clinical management of the baby with hypoxic ischaemic encephalopathy*. Early Human Development. 2010; 86: 345-350. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.05.008
19. Delfino A, Weinberger M, Delucchi G, Campo S, Bargeño M, Filgueira L. et al. *Seguimiento de recién nacidos con asfixia perinatal*. Archivos de Pediatría de Uruguay. 2010; 81: 73-77.
20. James A, Cherian S. *Pathophysiology of perinatal hypoxia-ischaemia*. Paediatrics and Child Health. 2010; 20: 351-355.
21. Martínez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Rutherford M, Cowan F. *Outcomes after central grey matter injury in term perinatal hypoxic ischemic encephalopathy*. Early Human Development 2010; 86: 675-682. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.08.013.
22. Swaiman KF, Russman BS. *Cerebral Palsy*. In: Swaiman KF, Ashwal S (eds.). *Pediatric neurology. Principles and practice*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1999. p. 312-324.
23. Manganaro R, Mami C, Gemelli M. *The validity of the Apgar Scores in the assessment of asphyxia at birth*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1994;54:99-102.
24. Nelson KB, Ellemberg JH. *Apgar score as a predictor of chronic neurologic disability*. Pediatrics. 1981;68:36-44.
25. González de Dios J, Moya M, Vioque J. *Factores de riesgo predictivos de secuelas neurológicas en recién nacidos a término con asfixia perinatal*. Rev neurol. 2001; 32:210-216.
26. Campistol J. *Convulsiones y síndromes epilépticos del recién nacido. Formas de presentación, protocolo de estudio y tratamiento*. Rev Neurol. 2000; 31 (7):624-631.

27. Sheth RD, Hobbs GR, Mullett M. *Neonatal Seizures: incidence, onset and etiology by gestational age*. J. Perinatol. 1999;19: 40-3.
28. Allen MC. The high Risk infant. *The child with developmental disabilities*. Pediatr Clin North Am. 1993; 40: 479-490.
29. Sarnat H, Sarnat MS. *Neonatal encephalopathy following fetal distress. A clinical and electroencephalographic study*. Arch Neurol. 1976; 33: 696-705.
30. Bastidas JA. *Asfixia perinatal*. In Manual de protocolos en neonatología. Starck C, Montes HF (eds.) Cali: Fundación Cirena; 1996p. 275-282.
31. Campistol J, De Jaro P, Póo P, Kraurel J, Fernández Álvarez E. *Convulsiones neonatales. Formas de presentación y evolución*. Rev Neurol. 1994; 22: 171-175.
32. Lombroso CT. *Neonatal seizures: a clinician's overview*. Brain Dev. 1996; 18:1-28.
33. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. Asociación Española de Pediatría. 2008 www.aeped.es/protocolos/
34. Jiménez R, Figueras J, Cañadell D, Botet F, Cruz M. *Factores pronósticos en la encefalopatía hipóxica isquémica del recién nacido a término*. An Esp Pediatr. 1989;31:189-195.
35. Andre M, Debrulle C, Vert P, Grunenwald O. *Souffrance foetale aiguë et déficiences mentales. Etude prospective*. Arch Fr Pediatr. 1981; 38: 323-329.
36. Rakshasbhuvankar A, Paul S, Nagarajan L, Ghosh S, Rao S. *Amplitude-integrated EEG for detection of neonatal seizures: a systematic review*. Seizure 2015; DOI of original article: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2015.09.014>
37. Perrone S, Bracci R, Buoncore G. *New biomarkers oof fetal-neonatal hypoxic stress*. Acta Pediatr Suppl. 2002;91 (438):135-8.
38. Salinas Álvarez ML, Peñaloza Ochoa L. *Frecuencia de desviaciones del neurodesarrollo a los 18 meses de edad en pacientes con alto riesgo neurológico que acuden a estimulación temprana*. Bol Med Infant Mex. 2007; 64: 214-220.