

Relación entre bicarbonato de sodio y hemorragia intraventricular en prematuros

María José García-Pasquel,^a José Iglesias-Leboreiro,^a Isabel Bernardez-Zapata^a

Correlation between the use of sodium bicarbonate and intraventricular hemorrhage in preterms

Background: Being born preterm implies comorbidities, among them the risk of intraventricular hemorrhage (IVH). The use of sodium bicarbonate has been linked to the presence of IVH. The main purpose of this study was to determine if the infusion of sodium bicarbonate during the first 24 hours increases the risk of IVH in preterm infants.

Methods: Our study is a cohort; we analyzed the files of 160 patients and divided them into two groups: one in which sodium bicarbonate was not used and another in which it was; this latter group was subdivided into two considering if the use was therapeutic or prophylactic.

Results: In our total group of patients 10 % presented IVH; had a mean weight of 1500 g and 31 weeks of gestational age. The incidence of IVH was identical between both groups, although patients in which bicarbonate was used were more premature, unstable, and in worse clinical conditions.

Conclusions: Our data indicate the need of large scale studies to determine if the clinical benefits of the use of sodium bicarbonate outweigh the risk of IVH.

Keywords Palabras clave

Infant, premature	Prematuro
Sodium bicarbonate	Bicarbonato de sodio
Hemorrhage	Hemorragia

Nacer prematuro conlleva riesgo de comorbilidades en casi todos los aparatos y sistemas de la economía; muestra de esto, a nivel neurológico, es la presencia de hemorragia intraventricular. En los años 80 del siglo pasado, cuando se hizo la descripción de la hemorragia intraventricular, se estimaba que esta patología estaba presente en un 50 % de los nacidos con menos de 34 semanas de gestación; actualmente, se habla de un 45 % en prematuros de extremo bajo peso y de un 20-25 % en menores de 1500 g.^{1,2} En un estudio del Instituto Nacional para la Salud y el Desarrollo de los Niños de los Estados Unidos (NICHD) en 1990 se reporta una incidencia, según las semanas de gestación, del 36 % a las 24 semanas; 21 % a las 25 semanas; 14 % a las 26 semanas; 11 % a las 27 semanas, y 7 % a las 28 semanas.³

Aproximadamente el 90 % de las hemorragias intraventriculares aparecen dentro de los primeros 4 a 7 días postnatales; alrededor del 70 % son evidentes a las 72 horas de vida extrauterina, el 30-50 % se presentan en las primeras 12 horas de vida y se ha estimado que el 40 % ocurren en la primera hora.^{4,5} Como es de esperarse, la presencia de hemorragia intraventricular aumenta la probabilidad de secuelas neurológicas y de muerte.²

La hemorragia intraventricular empieza en la matriz germinal que produce, de manera activa, neuronas que migrarán hacia la corteza cerebral.⁶ La cantidad de vasos en la matriz germinal es superior a las demás regiones del cerebro.² La región subependimaria de la matriz germinal es el principal sitio de sangrado y comienza a disminuir de grosor a las 24 semanas de gestación hasta ser indetectable al término.^{1,6,7} La forma de detectar estas hemorragias es con el ultrasonido transfontanelar, el cual tiene una sensibilidad de 91 % y especificidad de 81 %.⁸ En 1978, Papile describió 4 grados de hemorragia intraventricular utilizando esta herramienta. El grado I corresponde a hemorragia leve, el II a moderado y III-IV a grave,⁸ como se indica a continuación:

- Grado I: sangrado subependimario, limitado a la matriz germinar
- Grado II: sangrado que ocupa 50 % o menos del volumen ventricular
- Grado III: sangrado que ocupa más del 50 % del volumen ventricular

^aServicio de Neonatología, División de Pediatría, Hospital Español de México

^aFacultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle

Distrito Federal, México

Comunicación con: María José García-Pasquel

Teléfono: (55) 5543 6318

Correo electrónico: dragarciapasquel@gmail.com

Recibido: 28/03/2014

Aceptado: 11/08/2014

Resumen

Introducción: nacer prematuro conlleva riesgos, como la posibilidad de sufrir hemorragia intraventricular. El 90 % de los casos se presenta dentro de los primeros 4 a 7 días; Se ha relacionado el uso de bicarbonato de sodio con su aparición. El propósito de este estudio fue determinar si el uso de bicarbonato en infusión continua, en las primeras 24 horas, aumenta el riesgo de hemorragia intraventricular.

Métodos: cohorte retrospectiva, se revisaron 160 expedientes formándose 2 grupos: uno sin y otro con uso de bicarbonato. Posteriormente, el grupo con uso se dividió en dos: uso terapéutico y profiláctico.

Resultados: Del total de los prematuros, 10 % presen-

taron hemorragia intraventricular, tenían un peso promedio de 1,500 g y una edad gestacional promedio de 31 semanas. La incidencia fue idéntica entre los grupos, aunque en el grupo con bicarbonato había pacientes más prematuros, y clínicamente más inestables. Se realizó una regresión logística donde se observó asociación entre la incidencia de hemorragia intraventricular y el peso al nacimiento (OR de 0.99); así como en el caso del uso de bicarbonato de sodio con una OR 1.22.

Conclusiones: Nuestros datos indican la necesidad de evaluación sistemática del uso de bicarbonato, con el fin de determinar si los beneficios sobrepasan el riesgo de hemorragia intraventricular.

- Grado IV: sangrado en materia blanca periventricular

La patogénesis de la hemorragia intraventricular es multifactorial, se ha asociado tanto a la fragilidad inherente de la matriz germinal, como a alteraciones en la coagulación, a la cantidad y calidad de las plaquetas, alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral, parto vaginal, APGAR bajo, dificultad respiratoria, neumotórax, hipercapnia, crisis convulsivas e infecciones, hiper e hipocapnia.^{1,2,6,9-11} En 1978 Papile *et al.*¹² describieron la correlación entre las infusiones rápidas de bicarbonato y la presencia de hemorragia intraventricular, y recomiendan el uso de bicarbonato en infusiones lentas. En otro estudio, publicado en el 2010 por Barnette *et al.*,¹ no se encontró correlación entre el uso de bicarbonato de sodio (con dosis de < 4mEq/kg/día) durante la primera semana de vida; sin embargo, un aporte mayor de bicarbonato, sí se asoció con una mayor frecuencia de sangrado intraventricular. La incidencia de hemorragia presentada en dicho estudio se correlacionó con el aporte de sodio en las primeras 48 horas de vida.

Se ha visto que la infusión rápida de bicarbonato de sodio (menor a 5 minutos) afecta la vasculatura cerebral.^{13,14} En un metaanálisis de la organización Cochrane¹⁵ no se encontró suficiente evidencia para afirmar que el uso de bicarbonato para la acidosis metabólica en las primeras 24 horas de vida sea dañino para el neonato; otro estudio publicado por Murki *et al.*¹⁶ menciona que el uso de bicarbonato en las primeras horas de vida no implicó daño a los recién nacidos.

En un estudio publicado por Levene *et al.* (1982)⁴ y en otro de Berg *et al.* (2010)¹⁷ se menciona un incremento en la presencia de hemorragia intraventricular de mayor grado y de mortalidad en recién nacidos tratados con bicarbonato; sin embargo, aclaran que los recién nacidos que tuvieron este tratamiento estaban más graves y con mayores comorbilidades.

El propósito del uso de bicarbonato en un recién nacido es llevarlo a un estado ácido-base adecuado para su edad. Se han hecho estudios que determinan el estado normal de pH de un recién nacido de término en rango promedio entre 7.33 y 7.26 y un déficit de base promedio de -2.5 a -4.5 mmol/L.^{17,18}

Métodos

En el Hospital Español el uso de bicarbonato de sodio es variable de acuerdo al criterio del médico tratante, por lo que hay pacientes en los que este se utiliza y otros en los que no.

Se realizó un estudio de tipo cohorte, retrospectivo, donde se revisaron los expedientes de los niños nacidos en el Hospital Español de enero de 2012 a agosto de 2013. Como criterio de inclusión se tomó a prematuros que al nacer tuvieran 34 semanas de gestación o menos y se dividieron de acuerdo a la presencia o ausencia de uso de bicarbonato de sodio en infusión continua durante las primeras 24 horas de vida. Para evitar los sesgos de memoria se determinó la exposición a bicarbonato de acuerdo con lo asentado en las hojas de indicaciones y corroborada su administración con las hojas de enfermería. Los criterios de exclusión incluyeron: a) que los neonatos fueran traslados de otros hospitales, b) que no se contara con toda la información de las variables analizadas y c) que hubieran egresado antes de la semana de vida. Como criterio de eliminación se tuvo el que presentaran cromosomopatías o *hydrops fetalis*. Se recabaron 170 expedientes, de los cuales 9 fueron excluidos y uno eliminado. De los excluidos, tres fueron por alta antes de la semana de vida, 5 por no tener todos los estudios solicitados, un niño por ser traslado de otro hospital, y el paciente excluido correspondió a un neonato con *hydrops fetalis* no inmune.

Cuadro I Características clínicas de la población analizada ($N = 160$)

Variable	Media (% , DE)
Edad Gestacional (semanas de gestación)	31.4 (2.2)
Vía de nacimiento	
Cesárea	157 (98.1 %)
Parto	3 (1.8 %)
APGAR	
1 min	
≤ 6	5 (3.1 %)
7	14 (8.7 %)
8	36 (22.5 %)
9	105 (65.6 %)
5 min	
8	10 (6.3 %)
9	150 (93.7 %)
Peso al nacimiento (g)	1531.3 (415.7)
Sexo	
Femenino	78 (48.7 %)
Masculino	82 (51.2 %)
Ruptura de membranas (h)	4.8 (15.2)
pH en gasometría de ingreso	7.32 (0.07)
pCO ₂ en gasometría de ingreso (mmHg)	38.5 (9.5)
HCO ₃ en gasometría de ingreso (mmHg)	19.33 (3.21)
Déficit de base en gasometría de ingreso (mmHg)	-5.5 (3.5)
Leucocitos (x10 ³ /uL)	9.57 (4.7)
Hemoglobina (g/dL)	16 (1.8)
Plaquetas (x10 ³ /uL)	210.77 (62.1)
Aminas en las primeras 24 horas de vida	
Sí	23 (14.3 %)
Tipo de apoyo ventilatorio	
Casco cefálico	86 (53.7 %)
Oxígeno indirecto	2 (1.2 %)
CPAP nasal	19 (11.8 %)
Ventilación mecánica	50 (31.2 %)
Sin apoyo	3 (1.8 %)
Hemorragia intraventricular (grado)	
No	144 (90 %)
Sí	16 (10 %)
I	7 (4.3 %)
II	4 (2.5 %)
III	2 (1.2 %)
IV	3 (1.8 %)
Defunción	9 (5.6 %)
1ª semana de vida	5 (3.1 %)
Después de la primera semana de vida	4 (2.5 %)

Con los 160 neonatos restantes, se formaron 2 grupos: uno con administración de bicarbonato y otro sin este dentro de las primeras 24 horas de vida. El grupo con uso de bicarbonato se dividió a su vez en dos subgrupos según la indicación para la administración del bicarbonato. El primer grupo al que llamaremos uso profiláctico incluye a los prematuros a quienes se les administró bicarbonato de sodio en infusión para 24 horas, teniendo una gasometría de ingreso que mostró déficit de base menor a -5 mmol/L; este grupo se compone de 42 integrantes. El segundo grupo, al que llamaremos uso terapéutico incluye a aquellos a quienes se les administró bicarbonato en infusión continua para 24 horas, después de una gasometría de ingreso con un déficit de base mayor a -5 mmol/L; en este grupo encontramos 58 niños. La variable dependiente es la presencia o ausencia de hemorragia intraventricular de acuerdo al reporte por escrito del ultrasonido transfontanelar; este estudio fue realizado en todos los casos por el mismo médico radiólogo certificado, se tomó un estudio al nacimiento y otro a la semana de vida como mínimo.

Con el propósito de saber si las poblaciones eran iguales en cada variable estudiada, se realizaron las pruebas ANOVA, Kruskal-Wallis, chi cuadrada, Pearson y Fisher's exact. En todas las pruebas se tomó como estadísticamente significativa una $p < 0.05$. Para determinar si las variables independientes representaban un riesgo para la presencia de hemorragia intraventricular (como variable dicotómica SÍ/NO) se realizó una regresión logística tomando como desenlace la presencia o ausencia de la misma dentro de la primera semana de vida.

Resultados

De los 160 expedientes analizados, se formaron 2 grupos, uno con uso ($n = 100$, 62.5 %) y otro sin uso de bicarbonato ($n = 60$, 37.5 %) en las primeras 24 horas de vida. El primer subgrupo uso profiláctico se compone de 42 prematuros (42 % del grupo de bicarbonato y 26.25 % del total).

En el segundo grupo, uso terapéutico encontramos 58 neonatos (58 % del grupo de bicarbonato y 36.25 % del total). El sexo predominante fue masculino con 82 recién nacidos (51.2 %). Es importante destacar que el 10 % (16 pacientes) del total de nuestros niños presentaron algún tipo de hemorragia intraventricular. Los neonatos presentaron un peso promedio de 1500 gramos (± 415.7 g) y una edad gestacional promedio de 31 semanas (± 2.2); las características generales de nuestra población se encuentran descritas en el cuadro I.

La distribución de sexo, vía de nacimiento, APGAR a los 5 minutos, el número de horas postero-

Cuadro II Descripción de variables según el grupo

	Profiláctico (media)	Terapéutico (media)	Sin bicarbonato (media)
Peso al nacimiento (g)	1577.7 ± 419.9	1397.1* ± 424.4	1628.5 ± 374.5
Semanas de gestación	31.3 ± 2.2	30.6 [†] ± 2.5	32.3 ± 1.1
Ruptura de membranas (h)	7.5 ± 20.0	5.6 ± 15.8	2 ± 9.1
pH en la gasometría de ingreso	7.33 ± 0.06	7.29 [†] ± 0.07	7.35 ± 0.08
Bicarbonato de ingreso	21.8 ± 1.5	16.8 [†] ± 2.7	19.9 ± 2.7
Sodio sérico a las 24 horas de vida	134.3 ± 6.1	132.7 ± 15	132.5 ± 3.9
Leucocitos biometría de ingreso	10.6 ± 5.6	8.6* ± 5.1	9.7 ± 3.4
Hemoglobina en biometría de ingreso	16 ± 1.6	15.5* ± 1.9	16.4 ± 1.8
Plaquetas en biometría de ingreso	213.4 ± 52.1	201.8 ± 54.9	217.5 ± 73.8

* $p \leq 0.05$; [†] $p \leq 0.001$

res a la ruptura de membranas, la concentración sérica de sodio a las 24 horas de vida y la cantidad de plaquetas son equiparables entre los 3 grupos, es decir, no muestran ninguna diferencia estadísticamente significativa. Una vez analizados los datos observamos que no existe diferencia entre los grupos en cuanto a la presencia o ausencia de hemorragia intraventricular en la primera semana de vida. Es decir, sin importar si pertenecen o no a alguno de los grupos a los que se les administró bicarbonato, la presencia de algún grado de hemorragia intraventricular es igual para todos los grupos (cuadro II).

Dentro de las variables que fueron significativamente diferentes entre los grupos ($p < 0.05$) se encuentran: el peso al nacimiento, las semanas de gestación, el pH de la gasometría de ingreso y la cantidad de bicarbonato en la gasometría de ingreso; todas estas variables fueron menores en los recién nacidos de los grupos en los que se administró bicarbonato. Otras de las variables que fueron diferentes entre los grupos son el uso de aminas presoras y el tipo de asistencia respiratoria que se dio a los neonatos. Se observó que los recién nacidos del subgrupo de uso terapéutico tuvieron un mayor uso de aminas y un porcentaje más alto de ventilación mecánica.

Para determinar si nuestras variables independientes representaban un riesgo para la presencia de hemorragia intraventricular, se realizó una regresión logística tomando como desenlace la presencia o ausencia de la misma. Se observaron dos variables asociadas con la hemorragia intraventricular; la primera es el peso al nacimiento, donde se observó una OR de 0.99, con un intervalo de confianza del 95 % entre 0.997-0.998 y una $p < 0.001$. La segunda variable asociada con la hemorragia intraventricular fue el aporte de bicarbonato de sodio/kg de peso/24 h, donde se observó una OR 1.22, con un IC 95 % de 1.02-1.47 y una $p < 0.05$.

Discusión

Dentro de nuestra población, el porcentaje de hemorragia intraventricular fue del 10 %, tomando en cuenta las semanas de gestación promedio (31 semanas) y el peso promedio de 1500 gramos, este valor es similar a lo reportado en series internacionales;¹ es decir, nuestra población de prematuros presenta esta patología de forma semejante a lo reportado con relación al peso al nacimiento y a las semanas de gestación, es solo ligeramente superior a lo reportado por el NICHD.³

Observando nuestras dos poblaciones y los subgrupos junto con su comportamiento, podemos concluir que nuestros grupos no son homogéneos. Aquellos recién nacidos a quienes se les administró bicarbonato, y en particular aquellos en quienes se usó de manera terapéutica, fueron claramente de menor peso al nacer y menores en semanas de gestación; asimismo, se comportaron de manera menos favorable, ya que requirieron de mayor asistencia ventilatoria y hemodinámica. Esta información nos permite atrevernos a concluir que eran recién nacidos con un estado general más grave. Es importante destacar que, a pesar de esta diferencia en gravedad, la presencia de hemorragia intraventricular (tomándola como presencia o ausencia y sin estratificar por grados,) fue igual en los tres grupos.

Sin embargo, al realizar la regresión logística con la finalidad de establecer si alguna de nuestras variables significaba por sí misma un riesgo para la presencia de hemorragia intraventricular, observamos que el peso al nacimiento tiene un enorme impacto, con una $p < 0.01$. Se determinó que por cada gramo de peso que tiene un paciente (comparado con otro de las mismas características) disminuye en un 1 % el riesgo de presentar hemorragia intraventricular. Este hallazgo en nuestra población reafirma lo observado por series internacionales.^{1,2}

Por otro lado, tomando como variable independiente la administración de bicarbonato, se observó que existe un riesgo de 1.22 veces de presentar hemorragia intraventricular por cada mEq/kg/24 h de bicarbonato que se utilice, comparando a dos recién nacidos con el mismo peso al nacer. Es decir, que eliminando el otro factor asociado a hemorragia encontrado (peso al nacimiento) para dos recién nacidos, uno a quien se le administró bicarbonato en infusión y otro a quien no, el paciente que recibió la medida elevará su riesgo 1.2 veces en comparación con el otro paciente. Con estos datos podemos tomar como factores confusores el uso terapéutico o profiláctico del bicarbonato. Para los autores de este trabajo es de suma importancia individualizar cada caso y determinar si los beneficios promedio obtenidos por una intervención clínica sobrepasan el riesgo de elevar la probabilidad intrínseca que representa la prematuridad para la presentación de hemorragia intraventricular. Es claro que se requieren grandes series de recién nacidos a fin de normar una conducta general del neonatólogo.

Nuestro estudio tiene limitaciones, dado que se trata de un solo centro hospitalario. Sin embargo, a nivel internacional la mayoría de los estudios son unicéntricos y con pequeñas muestras de pacientes. En nuestro

estudio se logró una muestra más amplia de neonatos. No se localizaron estudios semejantes publicados en el país. Se intentaron disminuir los sesgos sobre todo el de memoria, al tener todos los datos asentados en el expediente por escrito, corroborando con récord médico (indicaciones) y de enfermería la administración de bicarbonato, el seguimiento de los pacientes fue estricto, revisando todos los documentos dentro de la primera semana de vida. Se clasificaron con base estricta en el uso o no de bicarbonato y los datos de gasometrías con resultados escritos. Es importante señalar que el metaanálisis realizado por Cochrane¹⁵ indica la necesidad de realizar muchos más estudios, con muestras amplias para llegar a una recomendación formal. Nuestro trabajo hace una aportación en este sentido. Consideramos que el médico tratante debe tomar en cuenta la posibilidad de hemorragia cerebral asociada al uso de bicarbonato cuando haga el balance entre riesgo y beneficio, lo cual, no es un aspecto trivial.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Barnette AR, Myers BJ, Berg CS, Inder TE. Sodium intake and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Annals of neurology*. 2010;67(6):817-23. Epub 2010/06/03. doi: 10.1002/ana.21986. PubMed PMID: 20517944.
- Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatric research*. 2010;67(1):1-8. Epub 2009/10/10. doi: 10.1203/PDR.0b013e3181c1b176. PubMed PMID: 19816235; PubMed Central PMCID: PMC2799187.
- Bada HS, Korones SB, Perry EH, Arheart KL, Pourcyrous M, Runyan JW, 3rd, *et al.* Frequent handling in the neonatal intensive care unit and intraventricular hemorrhage. *The Journal of pediatrics*. 1990;117(1 Pt 1):126-31. Epub 1990/07/01. PubMed PMID: 2196354.
- Levene MI, Fawer CL, Lamont RF. Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Archives of disease in childhood*. 1982;57(6):410-7. Epub 1982/06/01. PubMed PMID: 7092304; PubMed Central PMCID: PMC1627666.
- Bada HS. Prevention of Intracranial Hemorrhage. *NeoReviews*. 2000;1(3):e48-e52.
- Whitelaw A. Core Concepts: Intraventricular Hemorrhage. *NeoReviews*. 2011;12(2):e94-e101.
- Ment LR, Stewart WB, Ardito TA, Madri JA. Beagle pup germinal matrix maturation studies. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1991;22(3):390-5. Epub 1991/03/01. PubMed PMID: 2003309.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *The Journal of pediatrics*. 1978;92(4):529-34. Epub 1978/04/01. PubMed PMID: 305471.
- Mohamed MA, Aly H. Male gender is associated with intraventricular hemorrhage. *Pediatrics*. 2010;125(2):e333-9. Epub 2010/01/20. doi: 10.1542/peds.2008-3369. PubMed PMID: 20083524.
- Linder N, Haskin O, Levit O, Klingler G, Prince T, Naor N, *et al.* Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):e590-5. Epub 2003/05/03. PubMed PMID: 12728115.
- Fabres J, Carlo WA, Phillips V, Howland G, Ambalavanan N. Both extremes of arterial carbon dioxide pressure and the magnitude of fluctuations in arterial carbon dioxide pressure are associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatrics*. 2007;119(2):299-305. Epub 2007/02/03. doi: 10.1542/peds.2006-2434. PubMed PMID: 17272619.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H, Koops B. Relationship of intravenous sodium bicarbonate infusions and cerebral intraventricular hemorrhage. *The Journal of pediatrics*. 1978;93(5):834-6. Epub 1978/11/01. PubMed PMID: 568656.
- Finberg L. The relationship of intravenous infusions and intracranial hemorrhage--a commentary. *The Journal of pediatrics*. 1977;91(5):777-8. Epub 1977/11/01. PubMed PMID: 909018.
- Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ, Higgins R. Neurodevelopmental outcome of extremely

- low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1167-77. Epub 2008/04/09. doi: 10.1542/peds.2007-0423. PubMed PMID: 18390958; PubMed Central PMCID: PMC2803352.
15. Kecskes ZB, Davies MW. Rapid correction of early metabolic acidaemia in comparison with placebo, no intervention or slow correction in LBW infants. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2002(1):CD002976. Epub 2002/03/01. doi: 10.1002/14651858.CD002976. PubMed PMID: 11869645.
 16. Murki S, Kumar P, Lingappa L, Narang A. Effect of a single dose of sodium bicarbonate given during neonatal resuscitation at birth on the acid-base status on first day of life. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2004;24(11):696-9. Epub 2004/08/20. doi: 10.1038/sj.jp.7211192. PubMed PMID: 15318251.
 17. Armstrong L, Stenson BJ. Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2007;92(6):F430-4. doi: 10.1136/adc.2006.099846. PubMed PMID: 17951550; PubMed Central PMCID: PMC2675384.
 18. Riley RJ, Johnson JW. Collecting and analyzing cord blood gases. *Clinical obstetrics and gynecology*. 1993;36(1):13-23. PubMed PMID: 7679616.