

**ANEMIA PRECOZ DEL PREMATURO DE MUY BAJO PESO: FRECUENCIA Y
FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES DEL HOSPITAL MISERICORDIA NUEVO
SIGLO**

Laura Analía Monte¹
Paula Andrea Morales¹
Luis Ahumada²
Mirta Ferreyra²
Silvia Alicia Ligorria¹
María Cecilia Moyano¹

¹Servicio de Bioquímica - Hospital Misericordia Nuevo Siglo – Córdoba – Argentina.

²Servicio de Neonatología - Hospital Misericordia Nuevo Siglo – Córdoba – Argentina.

Correspondencia: Hospital Misericordia Nuevo Siglo, Servicio de Bioquímica, Belgrano
1500, Córdoba Capital. TELEFONO: 0351- 153459328. EMAIL:
laura_analia_monte@hotmail.com

RESUMEN

En el recién nacido prematuro, se produce un descenso muy pronunciado de hemoglobina debido a la combinación de procesos fisiológicos, patológicos e iatrogénicos.

OBJETIVOS: Determinar la frecuencia de anemia precoz y cuáles son los factores asociados a ella en pacientes recién nacidos prematuros de muy bajo peso.

MATERIAL Y METODOS: Estudio retrospectivo, observacional de corte transversal. Se evaluó la presencia o ausencia de anemia precoz (definida como descenso de hematocrito y hemoglobina por debajo de los límites establecidos para la edad gestacional, durante los primeros quince días de vida), y los posibles factores asociados, en recién nacidos de hasta 36,9 semanas de gestación y peso \leq 1500 g, incluidos en el programa "Red NEOCOSUR", entre Enero de 2012 y Diciembre de 2014 en el Hospital Misericordia Nuevo Siglo, en la provincia de Córdoba.

RESULTADOS: Se evaluaron 67 recién nacidos prematuros de muy bajo peso que cumplieron con los criterios de selección. Presentó anemia precoz el 66,66%. Se determinó una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de anemia y las siguientes variables perinatales: edad gestacional, peso al nacer; de laboratorio: hematocrito y hemoglobina al nacer y a los quince días de vida, volumen total de sangre extraída; intervenciones y comorbilidades registradas: necesidad de transfusión de eritrocitos, de asistencia respiratoria mecánica, de oxígeno a los 28 días y a las 36 semanas de edad gestacional corregida, síndrome de distrés respiratorio, persistencia de ductus arterioso, hemorragia intracraneal. No hubo asociación entre la presencia de anemia y las variables maternas: edad, hipertensión del embarazo, diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis o anemia en el embarazo.

CONCLUSIÓN: la anemia precoz del RNMPN es una complicación frecuente en nuestro hospital, y se asocia fuertemente con el volumen de sangre extraída para estudios de laboratorio, así como con diversas patologías y complicaciones registradas en estos neonatos.

Palabras clave: anemia del prematuro, anemia precoz, extracción de sangre, transfusión.

INTRODUCCIÓN

El nacimiento pretérmino es aquel que se produce antes de completar las 37 semanas (sem) de gestación. Este se puede subdividir de acuerdo a la edad gestacional (EG) en prematuro extremo (<28 sem), muy prematuro (28-hasta 32 sem) y prematuros moderados o tardíos (32-hasta 37 sem completas). Estas subdivisiones son importantes, ya que la disminución de la EG se asocia con una mayor mortalidad, discapacidad y mayor complejidad en la atención neonatal (1).

El parto prematuro es un problema de salud creciente en todo el mundo, con una incidencia mundial de 11,1% y diferencias geográficas importantes (2).

Los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBPN), menor de 1500 g, representan del 1 y al 1,5% del total de los nacimientos, pero contribuyen significativamente a la mortalidad neonatal (del 50 al 70%) e infantil (del 25 al 40%) en la región del Cono Sur de América (1,3-5).

La regulación de la eritropoyesis es llevada a cabo por la eritropoyetina (EPO), cuya producción aumenta significativamente después de las 30 sem de gestación. Luego del nacimiento, y a causa del brusco aumento en la tensión de oxígeno, se produce la inhibición de su secreción, lo que resulta en el desarrollo de una anemia fisiológica. Cuando la hemoglobina alcanza los 12 g/dl, se elevan los niveles de EPO comenzando su recuperación (6-9). En el RNMBPN este descenso es más pronunciado y se acompaña de signos y síntomas, así como la necesidad de tratamiento, por lo cual no es una anemia fisiológica.

La rapidez con la que se desarrolla esta anemia y su gravedad son determinadas por una combinación de múltiples factores. En primer lugar, la disminución de la Hb es más acentuada y los hematíes presentan una vida media disminuida, hasta en un 50% con respecto al adulto. En segundo lugar, son particularmente propensos a desarrollar patología cardiorrespiratoria severa, así como enfermedades infecciosas, requiriéndose para su diagnóstico y seguimiento frecuentes valoraciones de laboratorio, aumentando significativamente las extracciones sanguíneas. Por lo tanto la combinación de procesos fisiológicos regulados por el desarrollo, junto con procesos patológicos e iatrogénicos, contribuyen a la anemia que experimentan todos los RNMBPN (10,11).

El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia de anemia precoz y cuáles son los factores neonatales, maternos y clínicos asociados a esta patología en RNMBPN, en el período comprendido entre Enero de 2012 y Diciembre de 2014 en el Hospital Misericordia Nuevo Siglo, en la provincia de Córdoba, Argentina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población en estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional de corte transversal, donde se incluyeron a todos RNMBPN atendidos en el servicio de neonatología del hospital durante el período establecido. Se excluyeron aquellos que fallecieron o fueron trasladados a otras instituciones en los primeros 15 días de vida, así como aquellos cuyos datos estaban incompletos.

Se estableció la presencia o no de anemia precoz, grupo A y B respectivamente, definida como el descenso de los niveles de hematocrito (Hto) y hemoglobina (Hb) durante los primeros quince días de vida por debajo de los límites establecidos para la edad gestacional, según los valores definidos en el *Manual Práctico para toma de decisiones en Hematología Neonatal. Consenso SIBEN 2010, Sociedad Iberoamericana de Neonatología (7)*, (Tabla 1).

Los parámetros eritrocitarios, Hto y Hb, se obtuvieron de los hemogramas automatizados (Cell Dyn Ruby, Abbott) realizados al nacer (Tiempo 0) y a los 15 días de vida (Tiempo 1).

Se consignaron, el sexo, la edad gestacional (sem), el peso al nacer (gramos (g)), Apgar al minuto y a los 5 minutos y el tipo de parto (natural o cesárea), los que se analizaron dividiendo la cohorte en estudio en tres grupos según la EG:

- Grupo 1: menos de 28 semanas.
- Grupo 2: de 28 a 31 semanas.
- Grupo 3: de 32 a 36.9 semanas

Además se establecieron el volumen total de sangre extraída durante los primeros 15 días de vida, las comorbilidades y las intervenciones realizadas.

Como comorbilidades se consideraron el síndrome de distrés respiratorio (SDR), la persistencia de Ductus arterioso, la sepsis clínica, la enterocolitis necrotizante (ECN), la hemorragia intraventricular (HIC) y la retinopatía del prematuro (ROP).

Las intervenciones tenidas en cuenta fueron, la necesidad de transfusión de glóbulos rojos (GRS), de asistencia respiratoria mecánica (ARM), de oxígeno a los 28 días de nacido, y a las 36 sem de EG corregida, de alimentación parenteral, y por último de colocación de catéter umbilical arterial (CUA).

Datos maternos

Edad, presencia o no de hipertensión en el embarazo (HIE), diabetes gestacional (DBT), ruptura prematura de membranas (RPM), corioamnionitis y anemia.

Los datos se recabaron de los registros de evaluación continua del RNMBPN correspondientes a la "Red NEOCOSUR", de las historias clínicas de los neonatos y del sistema informático del laboratorio central "HEXA-LIS".

Tabla 1. Valores de referencia de hemoglobina y hematocrito en Recién Nacidos Pretérmino

Edad gestacional (sem)	Hemoglobina (g/dl)		Hematocrito (%)	
	Media	Rango	Media	Rango
23-25	15,3	13,7 – 16,9	45	40 – 50
26-28	15,6	14,4 – 16,8	46	43 – 49
29-31	16,7	15,1 – 18,3	50	45 – 55
32-36	18,5	16,5 – 20,5	60	52 - 68

Tomado del Manual Práctico para toma de decisiones en Hematología Neonatal. Argentina: Consenso SIBEN 2010, Sociedad Iberoamericana de Neonatología (7).

Análisis estadístico

Variables continuas: se analizaron utilizando medidas de tendencia central y de dispersión (media, mediana, desviación estándar y rango intercuartílico) dependiendo de la distribución de los datos.

Variables categóricas: se analizaron utilizando porcentajes con sus intervalos de confianza. También se determinaron frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis univariado se utilizaron tablas de contingencia 2x2 (Test de Chi² para variables categóricas) para datos con distribución paramétrica y Test t, Test de Mann-Whitney, Anova y Test de Kruskal Wallis para no paramétricas.

En todos los casos el nivel de significancia estadística fue del 95% ($p < 0,05$).

Los cálculos estadísticos se realizaron mediante los programas Infostat versión estudiantil (Universidad Nacional de Córdoba) y OpenEPI versión 3.03A.

Consideraciones éticas

No se realizaron extracciones de sangre, a los recién nacidos, adicionales a las necesarias para la evaluación médica y seguimiento. La identidad de los pacientes (ptes) fue resguardada y la información obtenida confidencial, según lo expresado en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (12).

RESULTADOS

Durante el período en estudio se registraron 121 nacimientos con parámetros de RNMBPN. De esta población, cumplieron con los criterios de selección solo 67 ptes.

Estos 67 ptes. presentaron EG promedio de $26,6 \pm 2,7$ sem., peso promedio al nacer de 1141 ± 254 g, el 57% (n = 38/67) correspondió a género femenino, y el 67% (n = 45/67) nació por cesárea.

Se observó que a medida que se incrementaba la EG los neonatos presentaban un mayor peso al nacer, niveles de Hto y Hb superiores, así como diferencias significativas en el Apgar al minuto y a los cinco minutos de nacidos. No observándose diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes de sexo femenino o de nacimiento por cesárea (Tabla 2, Figura I y II).

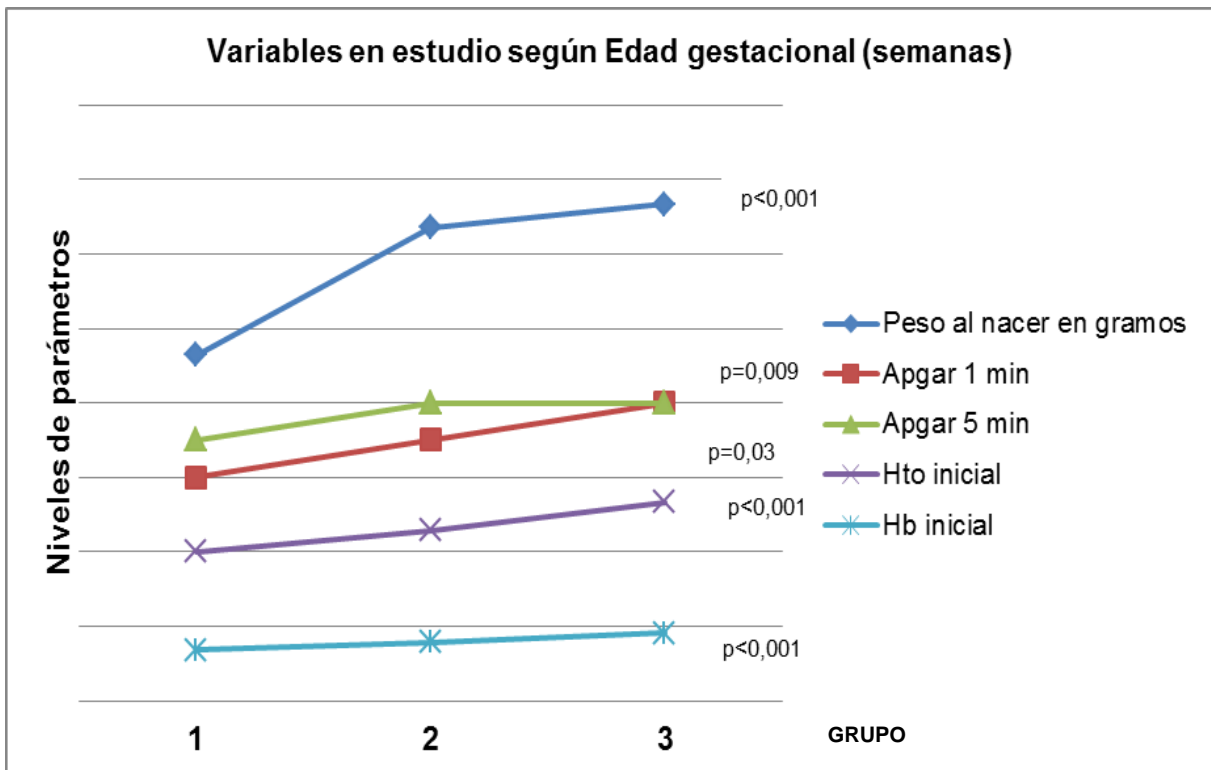
Tabla2: Características perinatales de la población en estudio según edad gestacional

Característica	Grupo 1 (n: 27)	Grupo 2 (n: 31)	Grupo 3 (n: 9)	p-valor
Hto, % *	40 ± 6	46 ± 7	53 ± 5	<0.001
Hb ₀ , g/dl *	13,8 ± 2,1	15,8 ± 2,5	18,3 ± 1,9	<0.001
Peso al nacer, g *	928 ± 191	1271 ± 184	1334 ± 166	<0.001
Apgar 1min §	6 ± 2	7 ± 2	8 ± 1	0.033
Apgar 5min §	7 ± 1	8 ± 2	8 ± 1	0.009
Sexo femenino % †	52 (34 – 69)	61 (44 – 76)	56 (27 – 81)	0,379
Cesárea, % †	70 (52– 84)	65 (47 – 79)	67 (35 – 88)	0,996

*($\bar{x} \pm sd$), § (Me ± RI), † (IC 95%)

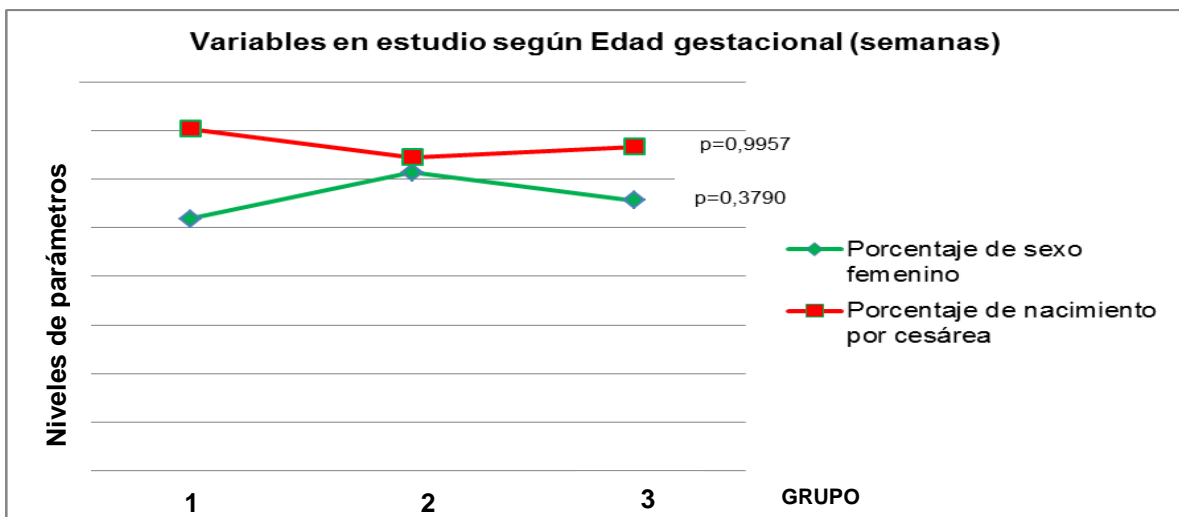
\bar{x} : promedio; sd: desviación estándar; Me: mediana; RI: rango intercuartílico.

Figura I: Características perinatales de la población en estudio según EG.



Comparación de valores medios de peso al nacer (g), Apgar 1 minuto, a los 5 minutos, Hematocrito (Hto) y Hemoglobina (Hb) al nacer Grupo 1 <28 sem, Grupo 2 entre 28 y 31 sem y Grupo 3 de 32 a 36,9 sem de gestación (n=67).

Figura II: Características perinatales, sexo y tipo de parto, de la población en estudio según EG



Comparación de sexo y tipo de parto predominantes. Grupo 1 <28 sem, Grupo 2 entre 28 y 31 sem y Grupo 3 de 32 a 36,9 sem de gestación (n=67).

Se detectó anemia precoz en el 66,7% (54,7 – 76,8%) de la población de RNMBPN en estudio.

Cuando se analizaron las características neonatales (EG y peso promedio), los parámetros de laboratorio (Hto y Hb) neonatales y perinatales, el volumen total promedio de sangre extraída, así como la edad materna y complicaciones del embarazo (HIE, DBT, RPM y Corioamnionitis y anemia), según la presencia o no de anemia precoz en los RNMBPN, Grupos A y B respectivamente, no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a complicaciones del embarazo, ni en la edad materna como se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3: Características neonatales, perinatales y maternas en pacientes Anémicos vs. No anémicos.

Características	Grupo A-anémicos (n: 45)	Grupo B-no anémicos (n: 22)	p-valor
<i>Neonatal y perinatal</i>			
Hto ₀ , % *	42± 7	50 ± 7	<0,001
Hb ₀ , g/dl *	14,5 ± 2,4	17,1 ± 2,4	<0,001
Hto ₁ , % *	33 ± 5	44 ± 3	<0,001
Hb ₁ , g/dl *	11,6 ± 2,0	15,5 ± 0,9	<0,001
Sangre extraída, ml/kg*	9,7 ± 4,7	5,9 ± 2,7	<0,001
<i>Neonatales</i>			
EG, sem. *	27,84± 2,1	29,9 ± 2,7	0,006
Peso, g §	1075 ± 330	1280 ± 365	0,006
<i>Maternas</i>			
Edad, años	25,0± 8,0	23,7 ± 7,4	0,694
HIE, % †	22 (13 – 37)	18 (7 – 39)	0,365
DBT, % †	0	0	-
RPM, % †	33 (21 – 48)	18 (7 – 39)	0,106
Corioamnionitis, % †	11 (5 – 24)	9 (3 – 28)	0,421
Anemia, % †	38 (25 – 52)	32 (16 – 53)	0,325

Hto: Hematocrito; Hb: hemoglobina; EG: edad gestacional; HIE: hipertensión del embarazo; DBT: diabetes gestacional; RPM: ruptura prematura de membranas.

*($\bar{x} \pm sd$), †(incidencia % (IC 95%)), §(Me±RI)

Durante los primeros quince días se registraron las complicaciones e intervenciones y se analizaron según la presencia o no de anemia precoz en los RNMBPN, Grupos A y B respectivamente. Se observó que la presencia o no de anemia fue significativa tanto para SRD, persistencia de Ductus arterioso y HIC dentro de las comorbilidades asociadas a RNMBPN (Tabla 4).

Tabla 4: Complicaciones registradas en pacientes Anémicos vs. No anémicos.

Grupos de pacientes (n: 67)			
Comorbilidades asociadas	Grupo A-anémicos (n: 45)	Grupo B-no anémicos (n: 22)	p-valor
	Incidencia (IC95%)	Incidencia (IC95%)	
SDR	77,8 % (63,7 – 87,5)	45,5 % (26,9 – 65,3)	0,011
Ductus	33,3 % (21,4 – 47,9)	13,6 % (4,8 – 33,3)	0,047
Sepsis Clínica	37,8 % (25,1 – 52,4)	22,7 % (10,1 – 43,4)	0,117
ECN	6,7 % (2,3 – 17,9)	4,5 % (0,8 – 21,8)	0,398
HIC	40,00 (27,03 – 54,55)	18,18 (7,30 – 38,52)	0,040
ROP	22,2 % (12,6 – 36,3)	31,8 % (16,4 – 52,7)	0,207

SDR: síndrome de distrés respiratorio, **Ductus:** persistencia de ductus arterioso, **ECN:** enterocolitis necrotizante, **HIC:** hemorragia intraventricular, **ROP:** retinopatía del prematuro.

En el análisis de las intervenciones en estos grupos, no fueron significativas la alimentación parenteral ni el catéter umbilical (Tabla 5).

Tabla 5: Intervenciones realizadas en pacientes Anémicos vs. No anémicos.

Grupos de pacientes (n: 67)			
Intervenciones	Grupo A-anémicos (n: 45)	Grupo B-no anémicos (n: 22)	p-valor
	Incidencia (IC95%)	Incidencia (IC95%)	
Necesidad de transfusión	46,3 % (32,1 – 61,3)	15,4 % (6,2 – 33,5)	0,009
Necesidad de ARM^s	88,9 % (76,5 – 95,2)	63,6 % (43,0 – 80,3)	0,022
Necesidad de O₂ 28 días	40,0 % (27,0 – 54,6)	18,2 % (7,3 – 38,5)	0,040
Necesidad O₂ 36 sem.	17,8 % (9,3 – 31,3)	3,8 % (0,7 – 18,9)	0,011
Alimentación parenteral	93,3 % (82,1 – 97,7)	86,4 % (66,7 – 95,3)	0,195
Catéter umbilical	77,8 % (63,7 – 87,5)	76,9 % (58,0 – 89,0)	0,727

DISCUSION

En nuestro estudio observamos una alta incidencia de anemia precoz en la población de RNMBPN, en coincidencia con lo reportado en la literatura. (1-5)

Cuando se analizaron los factores neonatales, tanto la menor EG y el bajo peso al nacimiento se correlacionaron con la presencia de anemia precoz, como se esperaba de acuerdo a la bibliografía (2,13,14) y la Hb en este grupo fue significativamente más baja.

En cuanto a los factores perinatales que contribuyeron a la instauración de la misma, las extracciones sanguíneas necesarias para el correcto seguimiento de estos ptes. duplicaron el volumen total extraído en el grupo anémico respecto al no anémico, siendo esta una variable que se asocia fuertemente a la anemia que experimentan todos los RNMBPN como lo demuestran distintos investigadores. (7,10,11)

Dado que la sobrevivencia de los prematuros pequeños ha aumentado en los últimos años, se ha observado que aproximadamente el 90% de estos pacientes recibe al menos una

transfusión durante su internación en la Unidad de Terapia Intensiva de Neonatología (UTIN) como consecuencia de la anemia que desarrollan, para lo cual los profesionales se respaldan en guías adecuadas para este grupo etéreo (11,15,21,25). En nuestra población de RNMBPN el 62% requirió de esta intervención, siendo significativamente mayor la necesidad en el grupo anémico, tres veces superior.

La administración de EPO recombinante humana demostró eficacia en la reducción del número de transfusiones, como el número de donantes al que son expuestos, pero hay evidencia que podría aumentar la incidencia de ROP. (16,17) Se han propuesto otros estimulantes de la eritropoyesis con buenos resultados, pero tampoco disminuyen la incidencia de ROP (18). Actualmente se considera que los riesgos superan a los beneficios, por lo que no se aconseja su administración (7). En el servicio de Neonatología de nuestro hospital no se realiza terapia con EPO u otro agente estimulante de la eritropoyesis.

En la práctica el pinzamiento tardío del cordón umbilical, después de los 30 segundos podría disminuir la probabilidad de desarrollar anemia y la necesidad de transfusiones. En nuestro hospital el pinzamiento del cordón se realiza, en forma habitual, después de un minuto y medio, pero no hay registro del tiempo exacto al cual se realiza, motivo por el cual no pudimos analizar esta variable.

La presencia de SDR, sepsis clínica, displasia broncopulmonar, HIC, ECN, Ductus, así como el uso del catéter umbilical arterial, nutrición parenteral, ARM e internación prolongada, están estrechamente relacionados entre sí y reflejan las morbilidades y los procedimientos más frecuentemente relacionados a los RNMBPN. Aunque el diseño transversal de esta investigación no permite la determinación de la causa y efecto entre estas variables y la presencia de anemia precoz, pudo determinarse que existe asociación entre ellas. En nuestro trabajo, la población que presentó anemia precoz mostró asociación con SDR y con una mayor necesidad de ARM, así como de oxígeno a las 36 semanas de EG corregida, lo que define a displasia broncopulmonar (19). También se observó asociación entre la presencia de anemia y persistencia de Ductus arterioso. Esto pudo deberse al hecho de que la mayor parte de los neonatos anémicos correspondió al grupo de los más pequeños, siendo estos más propensos a estas patologías. Pero no se observó asociación entre anemia precoz y ECN, utilización de catéter arterial o alimentación parenteral.

En los últimos años, se ha renovado el interés en posibles eventos adversos tras la administración de productos sanguíneos, especialmente en el contexto de la asociación reportada entre transfusiones de glóbulos rojos y la ECN (20,22-24) y HIC (14). Dos Santos y col. demostraron en un estudio que aquellos prematuros que recibieron transfusiones durante su internación tenían una probabilidad de desarrollar ECN de 3,8 veces más que aquellos que no las recibieron, y un 64% más de probabilidad de presentar HIC grado III o IV (14,26). En nuestros pacientes no se observa diferencia significativa entre los grupos con

respecto a la presencia de ECN, pero sí se encontró asociación con y HIC en el grupo con anemia precoz que recibió mayor número de transfusiones.

Por último los factores maternos analizados no mostraron asociación con el desarrollo de anemia precoz por parte del recién nacido.

En conclusión la anemia precoz del RNMPN es una complicación frecuente en nuestro hospital, y se asocia fuertemente con el volumen de sangre extraída para estudios de laboratorio, así como con diversas patologías y complicaciones registradas en estos neonatos.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Blencowe H., Cousens S., Oestergaard M.Z., Chou D., et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379(9832):2162-72.
- 2- Fernández R., D'Apremont I., Domínguez A., Tapia J. y Red Neonatal NEOCOSUR. Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal Sudamericana. *Arch. Argent. Pediatr.* 2014; 112(5):405-412.
- 3- March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization. 2012. En: http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf.; consultado el 16/12/2015.
- 4- Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Estadísticas Vitales. Información Básica 2012. Buenos Aires: Argentina, Ministerio de Salud. En: <http://www.deis.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro56.pdf>.; consultado el 16/12/2015.
- 5- Grupo Colaborativo Neocosur. Very-low-birth-weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *J. Perinatol.* 2002; 22(1):2-7.
- 6- Segel G., Pails J. Hematología en el recién nacido. En: Beutler E., Lichtman M., Coller B., Kipps T., Seligsohn U. *Williams Hematology*. 6ta ed. New York: The Mc Graw-Hill Companies, 2007, p 57-67.
- 7- Galvis C., Lee M., Pleitez J., Uria M. Fisiopatología de la anemia neonatal. En: Lemus-Varela L., Sola A., Golombek S. *Manual Práctico para toma de decisiones en Hematología Neonatal*. Argentina: Consenso SIBEN 2010, Sociedad Iberoamericana de Neonatología, 2011, p 1-20.

- 8- Florensa L., Woessner S., Hematopoyesis. Morfología de los elementos formes de la sangre y órganos hematopoyéticos. En : Sans-Sabrafen J., Besses Raebel C., Vives Corrons J.L. Hematología Clínica. 5ta ed. Madrid, España : Elsevier, 2006, p 1-31.
- 9- Bonastre-Blanco E., Thió-Lluch M., Monfort-Carretero L. Anemia Neonatal. Asociación Española de Pediatría. An. Pediatr. Contin. 2010; 8:73-80.
- 10- Strauss R., MD. Anaemia of Prematurity: Pathophysiology & Treatment. Blood Rev. 2010; 24(6): 221–225.
- 11- Widness J. , MD. Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of Prematurity. Neoreviews. 2008; 9(11): e520.
- 12- Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. En: http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf.;consultado el:14/10/2015
- 13- López Negrín Y., Roig Álvarez T. Anemia muy precoz del prematuro con peso $\leq 1\ 500$ g: prevalencia y factores asociados. Rev. Cubana Pediatr. 2010; 82(2), versión On-line ISSN 1561-3119.
- 14- Nunes dos Santos A., Guinsburg R., Branco de Almeida MF., Soibelman Procianoy R., Tadeu Martins Marba S., Gonçalves Ferri W., Suppo de Souza Rugolo L., Andrade Lopes JM., Lopes Moreira ME., Hecker Luz J., Conde González MR., do Amaral Meneses J., Vieira Cavalcante da Silva R., Olivetti Steffen Abdallah V., Muniz Bandeira Duarte JL., Franco Marques P., Santiago Rego MA., Alves Filho N., Jornada Krebs VE., For the Brazilian Network on Neonatal Research. Factors associated with red blood cell transfusions in very-low-birth-weight preterm infants in Brazilian neonatal units. BMC Pediatrics 2015; 15:113.
- 15- Comités de la SAP, comité de estudios fetoneonatales, (CEFEN). Anemia del recién nacido prematuro. Recomendaciones para el tratamiento. Arch. Arg. Pediatr. 2000; 98(4): 247.
- 16- Ohlsson A., Aher S. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; (3):CD004863.
- 17- Aher S., Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; (3):CD004868.
- 18- Ohls R., Christensen R., Kamath-Rayne B., Rosenberg A., Wiedmeier S., Roohi M., Lacy C., Lambert D., Burnett J., Pruckler B., Schrader R., Lowe J. A Randomized, masked, placebo-controlled study of darbepoetin alfa in preterm infants. Pediatrics. 2013; 132(1): 119-127.

- 19- Jobe AH., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163(7):1723-9.
- 20- Bell E., Strauss R., Widness J., et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics.* 2005; 115(6):1685-1691.
- 21- Lima V., Natta D., Mir Villamayor R. Hemotransfusiones. En: Lemus-Varela L., Sola A., Golombek S. *Manual Práctico para toma de decisiones en Hematología Neonatal.* Argentina: Consenso SIBEN 2010, Sociedad Iberoamericana de Neonatología, 2011, p 35-43.
- 22- Kirpalani H., Whyte R., Andersen C., et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J. pediatr.* 2006; 149(3):301-307.
- 23- Amin S., Remon J., Subbarao G., Maheshwari A. Association between Red Cell Transfusions and Necrotizing Enterocolitis. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2012; 25: 85–89.
- 24- Blau J., Calo J., Dozor D., Sutton M., Alpan G. Transfusion-Related Acute Gut Injury: Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates after Packed Red Blood Cell Transfusion. *The J. of ped.* 2011; 158(3): 403–409.
- 25- Widness J., MD. Treatment and Prevention of Neonatal Anemia. *Neoreviews.* 2008; 9(11): 526–533.
- 26- Guillen U., Cummings JJ., Bell EF., Hosono S., Frantz AR., Maier RF., et al. International survey of transfusion practices for extremely premature infants. *Semin. Perinatol.* 2012; 36(4): 244–7.