Impacto del volumen de sangre extraído por flebotomía sobre el requerimiento transfusional en prematuros menores de 1500 g. Estudio cuasiexperimental

Impact of the volume of blood collected by phlebotomy on transfusion requirements in preterm infants with birth weight of less than 1500 g. A quasi-experimental study

Dr. Pablo H. Brener Dik^a, Dra. María F. Galletti^a, Dra. María P. Carrascal^a,
Dra. Alejandra De Gregorio^a, Dr. Leandro Burgos Pratz^b,
Dra. Ana M. Gómez Saldaña^c y Dr. Gonzalo L. Mariani^a

RESUMEN

Introducción. La anemia es una complicación para los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, y los exámenes de laboratorio son un factor de riesgo preponderante. Más del 50 % recibe, al menos, una transfusión de glóbulos rojos. Estas se han asociado a mayor riesgo de infecciones, hemorragia intracraneal, enterocolitis necrotizante y displasia broncopulmonar. En 2012, se implementó, en el Hospital Italiano de Buenos Aires, una estrategia de menor volumen de extracción de sangre por flebotomía. El objetivo del presente estudio fue evaluar su asociación con el número de transfusiones.

Métodos. Estudio cuasiexperimental del tipo antes/después. Se comparó el número de transfusiones entre dos grupos de prematuros de muy bajo peso con diferente volumen de extracción. Se evaluó la correlación entre el volumen extraído y el número de transfusiones estimando el coeficiente de Spearman. Para ajustar por confundidores, se realizó un modelo de regresión logística.

Resultados. Se incluyeron en el estudio 178 pacientes con edad gestacional media de 29,4 semanas (desvío estándar: 2,7) y peso al nacer de 1145 gramos (875-1345). El perfil de la serie roja inicial fue similar entre ambos grupos. El número de transfusiones ($p = 0,017$) y el volumen transfundido ($p = 0,048$) disminuyeron significativamente. El coeficiente de correlación resultó de 0,83. En el análisis multivariado, volumen de extracción y peso al nacer se asociaron a un requerimiento mayor de 3 transfusiones.

Conclusión. Un menor volumen de extracción de sangre en prematuros de muy bajo peso está asociado de manera independiente a menor requerimiento transfusional.

Palabras clave: recién nacido prematuro, recién nacido de muy bajo peso, flebotomía, anemia, transfusión de glóbulos rojos.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.109>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.109>

- a. Servicio de Neonatología, Departamento de Pediatría.
 - b. Servicio de Hemoterapia.
 - c. Departamento de Salud Pública.
- Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Pablo H. Brener
Dik: pablo.brener@hospitalitaliano.org.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-5-2019
Aceptado: 9-10-2019

INTRODUCCIÓN

Los grandes avances en el manejo perinatal han mejorado la supervivencia y el pronóstico de los recién nacidos. Estos cambios han modificado la población de pacientes internados en las unidades de cuidados neonatales (UCN), y se ha incrementado el subgrupo de prematuros de muy bajo peso al nacer (menor de 1500 gramos).^{1,2} Un gran desafío de la neonatología actual, mejorada la supervivencia de estos pacientes, es alcanzar su egreso hospitalario libre de secuelas.^{1,2}

Entre las diversas complicaciones a las que se exponen estos pacientes, un fenómeno universalmente descrito es el desarrollo de anemia.³ Contribuyen a su aparición la depleción en los depósitos de hierro, la reducida vida media del glóbulo rojo, la pérdida sanguínea por extracciones de sangre y la incapacidad para incrementar la concentración de eritropoyetina en respuesta a este contexto.³ Si bien esta última podría considerarse como la principal causa en la patogénesis,^{3,4} los múltiples exámenes de laboratorio necesarios constituyen un factor preponderante.^{5,6}

Los pacientes prematuros suelen recibir transfusiones de glóbulos rojos (TGR) para tratar la anemia. Se estima que más del 50 % de los nacidos con muy bajo peso y un 90 % de los nacidos con extremo bajo peso (menor de 1000 gramos) reciben, al menos, una transfusión durante su internación.^{7,8} Si bien es considerado el tratamiento más rápido y eficaz, se ha

Cómo citar: Brener Dik PH, Galletti MF, Carrascal MP, De Gregorio A, et al. Impacto del volumen de sangre extraído por flebotomía sobre el requerimiento transfusional en prematuros menores de 1500 g. Estudio cuasiexperimental. Arch Argent Pediatr 2020; 118(2):109-116.

asociado a mayor riesgo de resultados adversos, como transmisión de infecciones, hemorragia intracraneal (HIC), enterocolitis necrotizante (ECN) y displasia broncopulmonar (DBP).⁹⁻¹²

La eritropoyetina recombinante humana se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de este grupo de pacientes,¹³ aunque, en la actualidad, no se recomienda su uso de rutina.¹⁴ Un abordaje no farmacológico, como la reducción de la pérdida de sangre por flebotomía, puede ser percibido como simple y evidente, aunque su seguridad y eficacia deben ser estudiadas.¹⁵ Existen algunas publicaciones que reportan buena correlación entre el volumen extraído y el transfundido y/o una disminución de TGR al extraer menores cantidades para estudios de laboratorio.^{5,6,16,17}

En 2012, se implementó, en el Hospital Italiano de Buenos Aires, una estrategia de menor volumen de extracción de sangre por flebotomía para el manejo clínico de estos pacientes: micrométodo para hemograma; muestra única para gases, medio interno, hepatograma, función renal; menor volumen necesario para la toma de hemocultivo.

Históricamente, eran enviados al laboratorio mayores volúmenes de sangre. La UCN del hospital pertenece a la Red Sudamericana de Unidades Neonatales (Neocosur). Se reportan a una base de recolección prospectiva datos de todos los recién nacidos de muy bajo peso,² en función de los cuales el 60 % era transfundido

con un promedio de casi 3 eventos por paciente. El objetivo del trabajo fue evaluar si existía una asociación entre la extracción de un menor volumen de sangre por flebotomía y el número de TGR en recién nacidos prematuros de muy bajo peso.

MÉTODOS

Diseño: estudio cuasiexperimental (antes/ después), para comparar requerimientos transfusionales de un grupo de prematuros de muy bajo peso al nacer, luego de haber implementado una estrategia de menor volumen de extracción por flebotomía, con un grupo de pacientes del mismo peso anterior a dicha implementación. Los nacidos en el período entre el 1/1/2008 y el 31/12/2011 pertenecieron a un grupo definido por haber tenido mayor volumen de extracción. Los nacidos en el período entre el 1/1/2013 y el 31/12/2016 pertenecieron al otro grupo definido por haber tenido menor volumen de extracción. En la *Figura 1*, se observa el cambio de estrategia.

Población: se incluyeron recién nacidos en el Hospital con peso < 1500 gramos. Se excluyeron derivados, portadores de malformaciones congénitas, fallecidos durante el primer mes y nacidos durante 2012 (año en que se instauró la estrategia y ambas modalidades de extracción podrían haberse superpuesto). Se estratificó en 2 grupos: < 1000 gramos y 1000-1499 gramos.

FIGURA 1. Estrategia de menor volumen de extracción

	Período de MAYOR volumen de extracción	Período de MENOR volumen de extracción
Gases en sangre, electrolitos, bilirrubina, función hepática/renal	1,5 ml	0,8 ml
Hemograma/plaquetas	1 ml	0,5 ml
Hemocultivo	1 ml	0,5 ml

Variable primaria explicativa: volumen de extracción de sangre por flebotomía.

Variable primaria de resultado: número de TGR.

Variables perinatales basales y relacionadas con la evolución: perfil de la serie roja inicial (1^{er} valor de hemoglobina y hematocrito) y antes de cada TGR para comparar umbrales, peso al nacer (PN), edad gestacional (EG), restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), sexo, corticoides prenatales, puntaje Neocosur¹⁸ (probabilidad de morir), APGAR, evento quirúrgico, sepsis confirmada, ECN confirmada, HIC grado III-IV, DBP moderada/grave, retinopatía del prematuro (ROP), muerte. Se utilizaron fuentes secundarias (base de recolección Neocosur) para todas las variables, excepto perfil de la serie roja (historia clínica electrónica), recabadas hasta el egreso hospitalario.

Análisis estadístico: realizado de forma global y por estrato. Se presentaron medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas según la distribución. Se mostraron variables dicotómicas calculando sus porcentajes de ocurrencia. Se realizó un análisis bivariado entre los dos grupos comparando variables continuas con el test T o Mann-Whitney y variables categóricas con χ^2 o Fisher. Se evaluó la correlación entre volumen extraído y TGR estimando el coeficiente de Spearman. Para ajustar por confundidores, se realizó, inicialmente, la regresión lineal múltiple. Al no cumplir con los supuestos estadísticos, se categorizó la variable de resultado (punto de corte > 3 TGR por criterio clínico más observación del cuartil superior de la distribución de la variable) y se construyó un modelo de regresión logística. Se incluyó la variable primaria explicativa, ajustada por otras

que resultaron estadísticamente diferentes en el análisis bivariado y una imprescindible por plausibilidad biológica. Se evaluó el ajuste de este modelo y su curva de característica operativa del receptor (*receiver operating characteristic*; ROC, por sus siglas en inglés). Se presentó la *odds ratio* (OR) cruda y ajustada con su intervalo de confianza (IC) del 95 % y el valor de p para cada variable. Se consideró como estadísticamente significativo todo valor de $p < 0,05$.

Cálculo muestral: se realizó por estrato, ya que la asociación estudiada podía ser diferente. Con datos históricos que mostraban una media de 0,8 TGR por paciente (desvío estándar –DE– 0,76) con disminución en un estudio piloto a 0,46 TGR (DE 0,5) con $\alpha = 0,05$ y $\beta = 80$ %, a dos colas, resultaban necesarios 116 pacientes (58 por grupo) en el estrato superior. En el estrato de pacientes más pequeños con datos históricos que mostraban una media de 5,5 por paciente (DE 2,8) con disminución a 3,2 (DE 2,7), resultaban necesarios 62 pacientes (31 por grupo). Sobre la base de la cantidad necesaria por grupo y estrato, se seleccionaron pacientes a través de un muestreo aleatorio proporcional.

Se utilizó el programa STATA 13 para todo el análisis estadístico. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Protocolos de Investigación de la Institución.

RESULTADOS

En la *Figura 2*, puede observarse el flujograma de pacientes. La EG media fue 29,4 semanas (DE 2,7) y el PN, 1145 gramos (rango intercuartilo 25-75 –RIC 25-75–: 875-1345). En la *Tabla 1*, se comparan características perinatales basales entre ambos grupos, sin encontrarse diferencias

TABLA 1. Características perinatales basales

Variable	Período de mayor volumen extracción n = 89	Período de menor volumen extracción n = 89	valor de p
EG (semanas) media $\pm$ (DE)	29,1 (2,9)	29,6 (2,6)	0,19*
PN (gramos) mediana (RIC)	1140 (865-1340)	1150 (900-1360)	0,87**
Sexo masculino, n (%)	42 (47,1)	44 (49,4)	0,76 [†]
Puntaje de Apgar 1 min $\leq$ 5, n (%)	20 (22,5 %)	38 (42,7 %)	0,004 [†]
Corticoides prenatal, n (%)	80 (89,9 %)	87 (97,7 %)	0,057 ^{††}
Puntaje Neocosur mediana (RIC)	0,11 (0,04-0,32)	0,13 (0,05-0,33)	0,51 ^{††}
RCIU, n (%)	36 (40,4 %)	41 (46 %)	0,45 [†]
Hb al nacer mediana $\pm$ (DE)	15,9 g/dl (1,8)	15,7 g/dl (2,2)	0,52*
Hto al nacer media $\pm$ (DE)	46,9 % (5,3)	47,5 % (6,7)	0,51*

EG: edad gestacional; PN: peso al nacer; RCIU: restricción de crecimiento intrauterino; Hb: hemoglobina; Hto: hematócrito; DE: desvío estándar; RIC: rango intercuartilo.

*t-test. **Mann-Whitney. [†] χ^2 . ^{††}Fisher

(excepto en el puntaje de Apgar). El número total de TGR fue 250 y 171 en cada grupo, respectivamente (disminución del 31,6 %). De los 178 pacientes incluidos, 100 (el 56 %) recibieron, al menos, una TGR: fueron 56

pacientes correspondientes al período de mayor volumen de extracción (el 63 %) y 44 al período con menor volumen (el 49 %) ($p = 0,07$). El 32 % de las TGR se realizaron en pacientes con ventilación mecánica y el 66 %, en pacientes

FIGURA 2. Flujograma de pacientes

FIGURA 3. Correlación entre volumen total extraído y número de transfusiones de glóbulos rojos

Coefficiente de Spearman $r = 0,83$ $p = 0,001$ $n = 178$

que recibían algún tipo de oxigenoterapia, sin diferencia entre los grupos. Tampoco hubo diferencia estadística al comparar el hematocrito pretransfusional: el 24,8 % vs. el 24,2 %. En la *Tabla 2*, se comparan características relacionadas con la evolución durante la internación. Se observó una disminución significativa del número de TGR y del volumen transfundido. Las restantes características (excepto sepsis) relacionadas con la evolución durante la internación no mostraron diferencias significativas.

En la *Figura 3*, se observa la correlación resultante entre el volumen extraído y el número de TGR. En el análisis multivariado por regresión logística (*Tabla 3*), el volumen de extracción y el PN > 1000 gramos se asociaron significativamente a la variable de resultado independientemente de las restantes variables incluidas. Cada mililitro de sangre extraído por flebotomía se asoció a una chance un 6 % mayor de recibir > 3 TGR.

En el estrato de pacientes entre 1000 y 1499 gramos, se observó una disminución en el número de TGR ($p = 0,05$) y en el volumen transfundido ($p = 0,14$) sin alcanzar significancia estadística. En pacientes < 1000 gramos, también se observó una disminución en el número de TGR ($p = 0,06$) y en el volumen transfundido ($p = 0,09$), sin alcanzar significancia estadística.

DISCUSIÓN

El presente trabajo muestra que el grupo de pacientes nacido en el período posterior a la implementación de la estrategia presentó un volumen de extracción de sangre menor de la mitad, en tanto que requirió casi un tercio menos de TGR. Casi un 15 % más de pacientes no recibió TGR. Las características perinatales, como probabilidad de sobrevida y perfil de la serie roja basal, fueron similares en ambos grupos, por lo que se tornaron comparables.

TABLA 2. Características relacionadas con la evolución durante la internación

Variable	Período de mayor volumen de extracción n = 89	Período de menor volumen de extracción n = 89	valor de p
HIC III IV, n (%)	3 (3,4 %)	3 (3,4 %)	1 ⁺⁺
DBP O ₂ 36 sem., n (%)	18 (20,2 %)	21 (23,6 %)	0,58 ⁺
ECN IIa, n (%)	8 (9 %)	9 (10,1 %)	0,8 ⁺
ROP, n (%)	18 (20,2 %)	13 (14,6 %)	0,32 ⁺
Sepsis, n (%)	31 (34,8 %)	16 (18 %)	0,01 ⁺
Evento quirúrgico, n (%)	21 (23,6 %)	17 (19,1 %)	0,46 ⁺
Muerte, n (%)	3 (3,4 %)	3 (3,4 %)	1 ⁺⁺
Vol. de extracción (ml), mediana (RIC)	50 (25-109)	21 (15-32)	0,0001*
Nro. de muestras, mediana (RIC)	60 (29-136)	35 (23-51)	0,0002*
Nro. TGR, mediana (RIC)	1 (0-4)	0 (0-2)	0,017*
Vol. transfundido (ml), mediana (RIC)	30 (0-77)	0 (0-43)	0,048*

HIC: hemorragia intracraneana; DBP: displasia broncopulmonar; ECN: enterocolitis necrotizante;

ROP: retinopatía del prematuro; RIC: rango intercuartilo.

⁺chi². ⁺⁺Fisher. *Mann-Whitney

TABLA 3. Análisis multivariado. Variables asociadas a requerimiento mayor a 3 transfusiones de glóbulos rojos

Variable	OR crudo (IC 95 %)	Valor de p	OR ajustado (IC 95 %)	Valos de p
Volumen de extacción	1,07 (1,04-1,09)	0,001	1,06 (1,03-1,08)	0,001
Sepsis	26,3 (10,6-65)	0,001	2,18 (0,43-11,1)	0,34
Puntaje de Apgar 1 min ≤ 5	3,02 (1,46-6,23)	0,003	1,14 (0,23-5,6)	0,87
Peso > 1000 gramos	0,07 (0,03-0,17)	0,001	0,19 (0,04-0,84)	0,03

n = 178 pseudo-R² = 0,71.

Ajuste del modelo: *test* de Hosmer-Lemeshow, p = 0,89; curva ROC: 0,977 IC 95 % (0,957-0,996).

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Independientemente de la significancia estadística, los resultados adquieren gran relevancia clínica, teniendo en cuenta que es una práctica que se prefiere evitar y que se realiza, no obstante, en más del 50 % de esta población.^{7,8,19}

Se ha establecido que las TGR pueden ser beneficiosas en los prematuros gravemente enfermos, ya que mejoran la oxigenación de órganos y aumentan el gasto cardíaco.¹⁹ Sin embargo, la bibliografía sobre umbral transfusional y su beneficio clínico es controversial.¹⁹ Dos trabajos estudiaron el umbral transfusional aleatorizando prematuros a recibir TGR de manera restrictiva o liberal, sobre la base de la concentración de Hb predeterminada y del soporte ventilatorio. Bell y cols., mostraron que el grupo restrictivo fue expuesto a menor número de TGR, aunque tuvo mayor incidencia de apnea, HIC grado IV o leucomalacia periventricular.²⁰ Por el contrario, Kirplani y cols., reportaron que el grupo restrictivo también fue expuesto a menos TGR, pero sin diferencias en cuanto a morbilidad²¹ y seguimiento del neurodesarrollo.²² La evidencia, entonces, sugiere que una política restrictiva disminuye el número de TGR con cierta incertidumbre en cuanto a resultados a corto y largo plazo, por lo que son necesarios estudios multicéntricos más grandes.^{19,23} Mientras tanto, en la UCN del hospital, se realiza esta práctica de manera individualizada. En el presente estudio, el soporte respiratorio y el hematocrito pretransfusional fueron similares en ambos períodos, por lo cual no parecen haber tenido relación con el menor requerimiento transfusional luego de instaurada la estrategia.

Además de los riesgos propios (sangre incorrecta por error, infecciones, reacciones adversas), se ha asociado TGR a mayor incidencia de HIC, DBP, ROP, ECN.^{10-12,24,25} Sin embargo, este estudio no muestra diferencias significativas en tales complicaciones entre ambos grupos con diferente volumen de extracción y requerimiento transfusional. Hay bibliografía que muestra una asociación entre el volumen extraído por flebotomía y el requerimiento transfusional.^{5,6} Casi la mitad de las TGR en esta población se realizan durante las primeras 2 semanas de vida cuando la enfermedad cardiorrespiratoria es más grave y es mayor el requerimiento de muestras para laboratorio.¹⁶ Las pérdidas semanales por flebotomía se calculan, en promedio, del 10 % al 30 % de la volemia (de 10 a 25 ml/kg de peso).¹⁶ Teniendo en cuenta el PN de la población

estudiada, el promedio de volumen de sangre perdido por flebotomía durante la internación disminuyó de 43 ml/kg a 18 ml/kg luego de la implementación (del 50 % de la volemia a un 25 %). Teniendo en cuenta que la mayoría de las restantes variables estudiadas resultaron similares entre ambos grupos, puede considerarse que el menor volumen extraído tuvo importancia fundamental en la disminución del requerimiento transfusional.

Es conocido el hecho de que los pacientes con menor EG y PN, tanto como los que requieren reanimación al nacer o sufren complicaciones graves, como sepsis o ECN, reciben más TGR.^{7,19,26} En este trabajo, el grupo de pacientes nacido después de la intervención presentó menor incidencia de sepsis. Esto podría ser secundario a la instauración de un Programa de Vigilancia Epidemiológica orientado al control de infecciones nosocomiales.²⁷ Podría especularse que, al presentar menos sepsis, este grupo fue menos transfundido. Pero, en el análisis multivariado, se observa que solo el volumen de extracción por flebotomía y el PN, independientemente de las variables de ajuste, se asocian al requerimiento transfusional. En cambio, la variable sepsis perdió significancia estadística. El grupo de pacientes nacido luego de la estrategia fue más deprimido al nacer, algo probablemente casual, ya que las prácticas perinatales fueron mejorando a través del tiempo.^{1,2} No obstante, esto podría haber generado mayor requerimiento transfusional y, al ocurrir lo contrario, aporta solidez a los hallazgos.

El estudio tiene limitaciones y fortalezas. Una de las dificultades al interpretar resultados de estudios del tipo antes/después es que hay prácticas asistenciales, asociadas a las variables primarias explicativa y de resultado, que podrían modificarse en el tiempo. Un ejemplo es el manejo del cordón umbilical al nacer. En los nacidos a término, se demostró el beneficio del clampeo demorado sobre el inmediato en cuanto al riesgo de anemia del lactante.^{28,29} En los prematuros, aunque todavía es objeto de investigación con alguna discrepancia,³⁰ también hay evidencia que favorece el clampeo demorado.³¹ Al aumentar el hematocrito al nacer, se disminuye la necesidad transfusional.³¹ En el Hospital Italiano, aunque no estuvo protocolizado a lo largo del período estudiado, la práctica clínica podría haberse ido modificando con preferencia hacia el clampeo demorado. No obstante, al no encontrar diferencias en el perfil de la serie roja al nacer, la práctica de clampeo no parecería haber tenido

injerencia en el resultado primario del estudio.

Debido a la naturaleza observacional, no es posible asegurar la causalidad entre ambas variables de interés. No obstante, se cumplen varios criterios de causalidad de Hill,³² con lo cual la asociación encontrada es más robusta. Existe consistencia con investigaciones previas,^{5,6,16,17} temporalidad y plausibilidad/gradiente biológico observado en la buena correlación entre ambas variables. Además, los estudios cuasiexperimentales están considerados como alternativa para generar asociación causal cuando no se pueden llevar a cabo ensayos clínicos por motivos éticos, económicos o de tiempo.³³ Tienen como característica ser pragmáticos y, entonces, sus resultados, a veces, adquieren mayor validez externa con mejor posibilidad de generalización.³³ Otra limitante surgió al cuantificar la variable explicativa primaria, dado que no se volcaba el volumen de flebotomía de manera prospectiva, potencial sesgo de información, controlado al recabar cada muestra de sangre del apartado de resultados de la historia clínica electrónica. Conociendo la cantidad requerida, se logró estimar el volumen total extraído en mililitros para cada paciente durante toda su internación, cuyas extracciones se realizaban de manera uniforme por personal entrenado. Además, esta recolección (como la de todas las variables) se realizó con doble entrada de datos. Es, entonces, poco probable que, de haber ocurrido un error sistemático, este haya modificado el valor de la variable primaria explicativa en sentidos contrarios para ambos grupos de comparación. Por lo tanto, no debería haberse exagerado o disminuido la magnitud de la asociación. Por último, la base secundaria utilizada para recabar el resto de las variables se conforma de manera prospectiva, con lo cual se asegura confiabilidad de los datos y elegibilidad del 100 % de los pacientes con criterios de inclusión.

Como conclusión, puede establecerse que un menor volumen de extracción de sangre para el manejo clínico de prematuros de muy bajo peso al nacer se asocia de manera independiente a un menor requerimiento transfusional, sin repercusión en otras variables clínicas estudiadas.

Agradecimientos

A la memoria de Carlos Fustiñana, gran y eterno jefe, quien colaboró en la concepción de este trabajo de investigación.

A Diego Giunta y Vanina Pagotto quienes colaboraron en el análisis.

REFERENCIAS

1. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196(2):147.e1-8.
2. Fernández R, D'Apemont I, Domínguez MA, Tapia JL, et al. Supervivencia y morbilidad en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en una Red Neonatal sudamericana. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(5):405-12.
3. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2008; 13(4):239-47.
4. Stockman JA 3rd, Graeber JE, Clark DA, McClellan K, et al. Anemia of prematurity: determinants of the erythropoietin response. *J Pediatr*. 1984; 105(5):786-92.
5. Obladen M, Sachsenweger M, Stahnke M. Blood sampling in very low birth weight infants receiving different levels of intensive care. *Eur J Pediatr*. 1988; 147(4):399-404.
6. Lin JC, Strauss RG, Kulhavy JC, Johnson KJ, et al. Phlebotomy overdraw in the neonatal intensive care nursery. *Pediatrics*. 2000; 106(2):e19.
7. Wang YC, Chan OW, Chiang MC, Yang PH, et al. Red Blood Cell Transfusion and Clinical Outcomes in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. *Pediatr Neonatol*. 2017; 58(3):216-22.
8. Levy GJ, Strauss RG, Hume H, Schloz L, et al. National survey of neonatal transfusion practices: Red blood cell therapy. *Pediatrics*. 1993; 91(3):523-9.
9. Bove JR. Transfusion-associated hepatitis and AIDS. What is the risk? *N Engl J Med*. 1987; 317(4):242-5.
10. Christensen RD, Baer VL, Del Vecchio A, Henry E. Unique risks of red blood cell transfusions in very-low-birth-weight neonates: associations between early transfusion and intraventricular hemorrhage and between late transfusion and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013; 26(Suppl 2):60-3.
11. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics*. 2012; 129(3):529-40.
12. Zhang Z, Huang X, Lu H. Association between red blood cell transfusion and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Sci Rep*. 2014; 4:4340.
13. Pollak A, Hayde M, Hayn M, Herkner K, et al. Effect of intravenous iron supplementation on erythropoiesis in erythropoietin-treated premature infants. *Pediatrics*. 2001; 107(1):78-85.
14. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD004865.
15. Carroll PD, Widness JA. Nonpharmacological, blood conservation techniques for preventing neonatal anemia-effective and promising strategies for reducing transfusion. *Semin Perinatol*. 2012; 36(4):232-43.
16. Widness JA, Madan A, Grindeanu LA, Zimmerman MB, et al. Reduction in red blood cell transfusions among preterm infants: results of a randomized trial with an in-line blood gas and chemistry monitor. *Pediatrics*. 2005; 115(5):1299-306.
17. Madan A, Kumar R, Adams MM, Benitz WE, et al. Reduction in red blood cell transfusions using a bedside analyzer in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2005; 25(1):21-5.
18. Marshall G, Tapia JL, D'Apemont I, Grandi C, et al. A new score for predicting neonatal very low birth weight mortality risk in the NEOCOSUR South American Network. *J Perinatol*. 2005;25(9):577-82.
19. Howarth C, Banerjee J, Aladangady N. Red Blood Cell Transfusion in Preterm Infants: Current Evidence and Controversies. *Neonatology*. 2018;114(1):7-16.

20. Bell EF, Staruss RG, Widness JA, Mahoney LT, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*. 2005;115(6):1685-91.
21. Kirplani H, Whyte RK, Andersen Ch, Asztalos EV, et al. The premature infants in need of transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2006;149(3):301-7.
22. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen Ch, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics*. 2009;123:207-13.
23. Crowley M, Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr*. 2010;22(2):151-7.
24. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, et al. Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage. *Transfusion*. 2011;51(9):1933-9.
25. Brooks SE, Marcus DM, Gillis D, Pirie E, et al. The effect of blood transfusion protocol on retinopathy of prematurity: a prospective, randomized study. *Pediatrics*. 1999;104(3 Pt 1):514-8.
26. Shanmugha Priya RA, Krishnamoorthy R, Panicker VK, Ninan B. Transfusion support in preterm neonates <1500 g and/or <32 weeks in a tertiary care center: A descriptive study. *Asian J Transfus Sci*. 2018;12(1):34-41.
27. Fernández Jonusas S, Brener Dik P, Mariani G, Fustiñana C, et al. Infecciones nosocomiales en una Unidad de Cuidados Neonatales: programa de vigilancia epidemiológica. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(5):398-405.
28. Hutton EK, Hassan ES. Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates systematic review and meta-analysis of controlled trials. *JAMA*. 2007;297(11):1241-52.
29. Ceriani Cernadas JM. Tiempo de clampeo del cordón umbilical en recién nacidos de término. *Arch Argent Pediatr*. 2017;115(2):188-94.
30. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, Robledo K, et al. Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2017;377(25):2445-55.
31. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, et al. Delayed versus early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(1):1-18.
32. Bradford-Hill A. Ambiente y enfermedad: ¿asociación o causación? *Bol Oficina Sanit Panam*. 1992;113(3):233-42.
33. Bärnighausen T, Tugwell P, Röttingen JA, Shemilt I, et al. Quasi-experimental study designs series—Paper 4: uses and value. *J Clin Epidemiol*. 2017;89:21-9.

Artículos seleccionados

Los siguientes resúmenes y comentarios de trabajos seleccionados se encuentran disponibles en la versión electrónica de este número.

N Engl J Med. 2019 Nov 28; 381(22):2103-2113.

Estudio aleatorizado de tres medicaciones anticonvulsivantes para el estado de mal epiléptico

(Kapur J, et al. *Randomized trial of three anticonvulsant medications for status epilepticus*)

Comentario: Dr. Roberto Caraballo. Neurología Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

JAMA. 2019;322(19):1869-1876. doi:10.1001/jama.2019.15995

Efecto del clampeo demorado versus inmediato del cordón umbilical sobre la pérdida de sangre materna en el parto por cesárea al término. Un ensayo clínico aleatorizado

(Purisch SE, et al. *Effect of delayed vs immediate umbilical cord clamping on maternal blood loss in term cesarean delivery. A randomized clinical trial*)

Comentario: Dr. José María Ceriani Cernadas. Editor en Jefe Archivos Argentinos de Pediatría

Pediatrics. 2019 Nov;144(5). pii: e20190262. doi: 10.1542/peds.2019-0262.

Test para el diagnóstico más preciso de tuberculosis pulmonar

(Sun L, et al. *A test for more accurate diagnosis of pulmonary tuberculosis*)

Comentario: Dra. Norma González. Unidad Neumotisiología del Hospital Pedro de Elizalde

JAMA Pediatr. 2019 Nov 25. doi: 10.1001/jamapediatrics.2019.4488. [Epub ahead of print]

Asociación entre trayectoria y covariables del tiempo de pantalla de los niños

(Trinh MH, et al. *Association of trajectory and covariates of children's screen media time*)

Comentario: Dra Valera Peskins. Hospital Enrique Tornu. Buenos Aires