

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

Antonio Cuñarro Alonso
19 de Febrero de 2004.

ANEMIA NEONATAL.

□ Definición:

- Anemia: reducción de la masa de eritrocitos, o del valor de la Hemoglobina (Hb) o del Hematocrito (Hto) por debajo de 2 derivaciones estándar en función de la edad gestacional, cronológica y lugar donde se extrae la muestra.

- La Hb capilar es \approx un 10% superior a la venosa.

ANEMIA NEONATAL.

TABLA I. Cifras de Hb durante el primer año de vida

Semana de vida	RNT	RNPT 1.200-2.500 g	RNPT <1.200 g
0	17,0	16,4	16,0
1	18,8	16,0	14,8
3	15,9	13,5	13,4
6	12,7	10,7	9,7
10	11,4	9,8	8,5
20	12,0	10,4	9,0
50	12,0	11,5	11,0

ANEMIA NEONATAL.

□ Etiopatogenia:

- Inadecuada producción eritrocitaria.
- Destrucción incrementada de hematíes.
- Pérdidas hemáticas.

ANEMIA NEONATAL.

□ Causas:

Decreased Erythrocyte Production

- Bone marrow failure syndromes
 - Erythroid cell line only—eg, congenital red cell aplasia (Diamond-Blackfan anemia), transient erythropenia of childhood, congenital dyserythropoietic anemias
 - Pancytopenias—eg, reticular dysgenesis, refractory sideroblastosis syndrome (“Pearson syndrome”), Fanconi anemia
- Infection
 - Acquired bacterial or viral sepsis
 - Congenital viral—eg, rubella, parvovirus
- Nutritional deficiencies—eg, protein, iron, folate, B₁₂
- Transcobalamin II deficiency
- Congenital leukemia

ANEMIA NEONATAL.

□ Causas:

Increased Erythrocyte Destruction

- Immune hemolytic anemia
 - Rh, ABO, or minor group incompatibility
 - Maternal infantile autoimmune hemolytic anemia, including those associated with maternal collagen-vascular diseases
 - Drug-induced hemolytic anemia—eg, penicillin, cephalothin, alpha-methyldopa, valproic acid
- Nonimmune
 - Infection
 - Acquired bacterial or viral sepsis
 - Congenital—eg, rubella, herpes, syphilis, cytomegalovirus, toxoplasmosis, malaria, human immunodeficiency virus
 - Vitamin E deficiency, particularly in the presence of oxidants—eg, iron
 - Red cell membrane disorders
 - Hereditary spherocytosis
 - Hereditary elliptocytosis
 - Other rare hereditary disorders—eg, stomatocytosis, pyropoikilocytosis
 - Acquired—eg, diffuse intravascular coagulation
 - Red cell enzyme deficiencies
 - Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency
 - Pyruvate kinase deficiency
 - Other rare enzyme deficiencies of the glycolytic, hexose monophosphate, and erythrocyte nucleotide metabolic pathways
 - Thalassemia syndromes
 - Alpha thalassemia
 - Gamma thalassemia
 - Unstable hemoglobinopathies (congenital Heinz body hemolytic anemias)—eg, HbE
 - Inherited metabolic
 - Osteopetrosis
 - Galactosemia
 - Congenital dyserythropoietic anemia
 - Placental choriohemangioma

ANEMIA NEONATAL.

□ Causas:

Blood Loss

- Iatrogenic blood loss due to laboratory testing
- Obstetric accidents—eg, traumatic bleeding into umbilical cord, placenta, or amniotic fluid due to cordocentesis or amniocentesis; rupture of umbilical cord; surgical incision through the placenta at cesarean section; tight nuchal cord; prolonged positioning of the infant above placenta after birth but before clamping cord
- Malformations of the placenta or cord—eg, velamentous insertion of the umbilical cord, vasa previa rupture
- Occult hemorrhage prior to birth or during delivery
 - Fetal-to-maternal
 - Twin-to-twin (only with monozygotic, monochorionic twinning)
- Internal hemorrhage (including due to trauma or clotting disorders)—eg, intracranial, intrahepatic, cephalohematoma, subgaleal hemorrhage
- Diffuse intravascular coagulation with external or internal blood loss



ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Definición:

- La anemia de la prematuridad (AOP) es aquella que aparece asociada al RNPt (generalmente <32 semanas) y es típicamente normocítica, normocrómica e hiporregenerativa.
- Se caracteriza por niveles bajos de eritropoyetina (Epo) y ser “nutricionalmente insensible”, sin respuesta a hierro, folato o vitamina E.

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Fisiopatología:

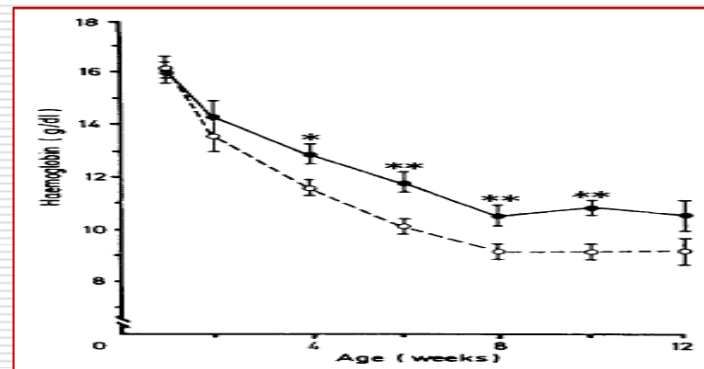
■ Tres mecanismos básicos:

- Inadecuada producción de eritrocitos.
- Acortamiento de la vida media o hemólisis.
- Pérdidas sanguíneas.

■ Descartar déficit de:

- Vitamina E,
- Vitamina B₁₂,
- Folato,
- Hierro.
- Proteínas:

- Rönholm y Siimes atenuaron en 1-1,5 g/dl el descenso fisiológico de Hb en VLBW que recibían 3,5-3,6 g/Kg/día de proteínas con respecto a aquellos que sólo tomaban 1,8-1,9 g/Kg/día. La importancia es aún mayor en tratados con Epo que en los no tratados.

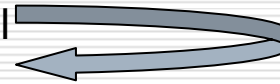


ANEMIA de la PREMATURIDAD.

Inadecuada producción eritroide:

■ Epo:

- Monocitos-macrófagos del hígado fetal
- Células peritubulares del riñón;
- En el RNT el hígado sigue siendo la fuente principal de Epo (niveles normales de Epo y Hto en fetos anéfricos).
- Niveles crecientes de Epo según avanza la gestación:
 - Al nacimiento: 5-100 mU/mL.



■ Eritrocitos fetales:

- En el saco vitelino
- Hígado (final del 1^{er} trimestre) y médula ósea (MO);
- MO único órgano eritroide (\approx semana 40).

- El parto prematuro, NO acelera la ontogénesis de estos procesos.

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Inadecuada producción eritroide:

- Aunque la Epo no es el único factor de crecimiento eritropoyético (IL-3, GM-CSF...), sí es el más importante.
- *Sintetizada en respuesta a la anemia y/o hipoxia* (testosterona, prostaglandinas, hormonas tiroideas, vitamina E, estrógenos y lipoproteínas), no cruza la placenta humana, por lo que la estimulación materna no aumenta la población eritrocitaria fetal.
- *El hígado tiene una menor sensibilidad a la hipoxia que el riñón*, produciendo una décima parte de la Epo en respuesta al estímulo, requiriendo además que éste sea más prolongado ⇒ importancia en RNPt.
- Tanto endógena como exógena la Epo tiene un mayor volumen de distribución y una eliminación más rápida en neonatos.

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

Menor vida media o hemólisis:

- Se estima que la vida media del hematíe en el RNT está reducida en un 20-25%, y hasta un 50% en el RNPT ($t_{1/2}$: 35-50 días).

■ Factores:

- Menores niveles de ATP intracelular,
- de carnitina,
- menor actividad enzimática,
- Mayor susceptibilidad a la oxidación lipídica,
- y a la fragmentación de la membrana.

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

- Pérdidas sanguíneas:
 - Transfusión feto-materna: Kleihauer-Betke.
 - Transfusión feto-placentaria.
 - Transfusión gemelo a gemelo.
 - Extracciones repetidas:
 - En VLBW:
 - Extracción del 4-5% volemia/día.
 - El 50% de transfusiones en primeras 2 semanas de vida, y el 70% en el primer mes.
 - Hemorragias internas: cefalohematoma, hemorragia suprarrenal, HIV, subgaleal...
 - Accidentes obstétricos: rotura del cordón, DPPNI, incisiones en placenta o cordón...

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Frecuencia:

- Inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacimiento.
- El 80% de los VLBW (<1200 g) y el 95% de los ELBW reciben hemoderivados durante su hospitalización.

□ Raza:

- Sin diferencias significativas.

□ Morbi-mortalidad:

- Derivadas de la clínica y/o transfusiones.

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Sexo:

- Sin diferencias significativas, aunque niveles ligeramente más altos de Hb en el varón al nacimiento.

□ Edad:

- Más importante en los más inmaduros (<32 semanas).
- Cifra nadir a las 4-8 semanas.
- Resolución espontánea a los 3-6 meses.

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Clínica:

- Pobre ganancia ponderal.
- Apnea.
- Taquipnea.
- Hipoactividad/letargia.
- Palidez.
- Taquicardia.
- Soplo cardíaco.
- Acidosis láctica.

* Todos estos síntomas revierten total o parcialmente con transfusión de hemoderivados.

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

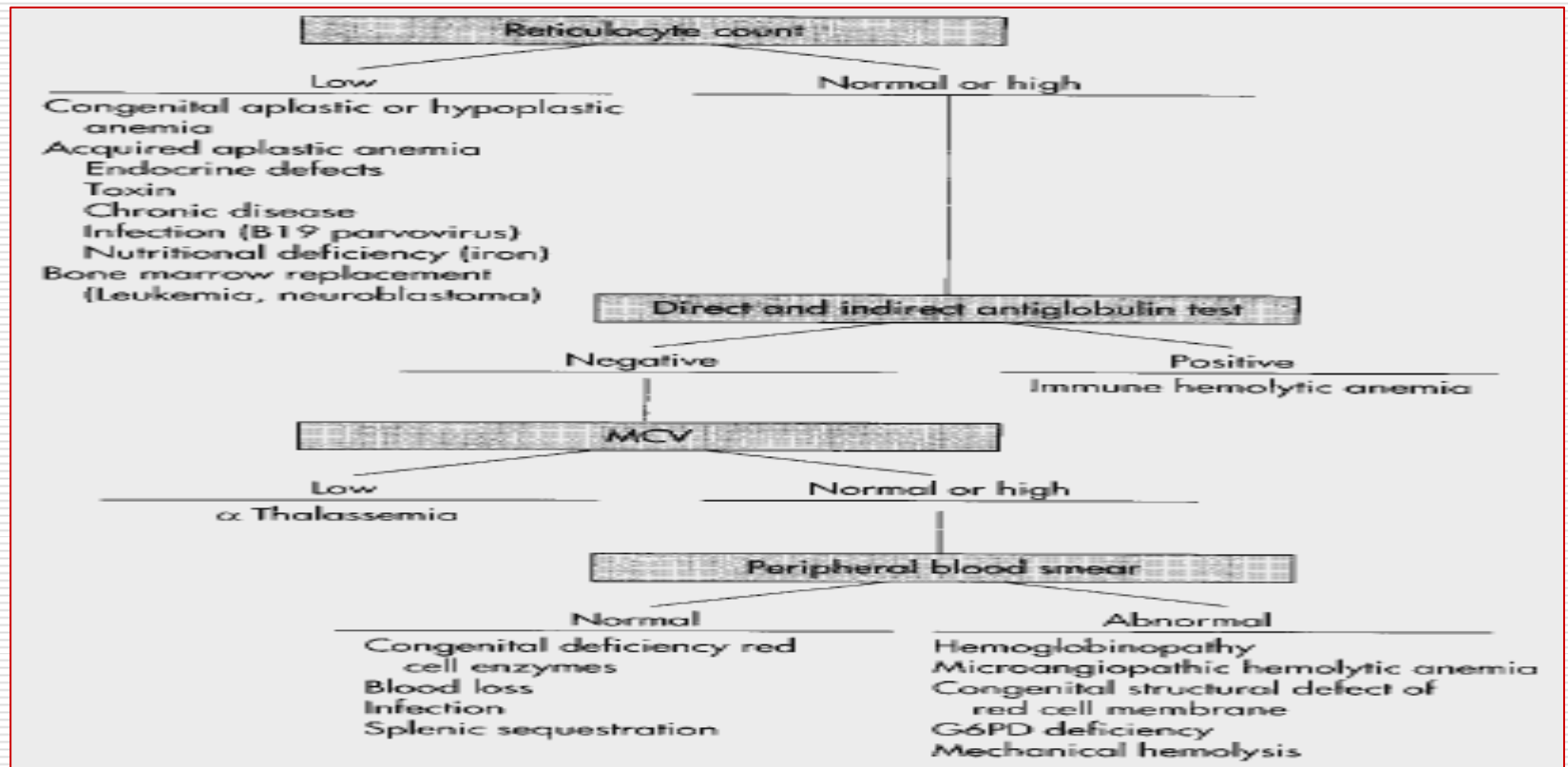
□ Diagnóstico Diferencial:

- Ver diapositivas 5,6 y 7.



ANEMIA NEONATAL.

□ Diagnóstico:



ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Diagnóstico:

■ Sospecha clínica.

■ Hemograma:

- Serie blanca y plaquetaria normal.
- Hb y Hto < 2DS con índices eritrocitarios normales: normocítica y normocrómica.
- Índice reticulocitario < 2, resultado de niveles de Epo bajos.

$$[index = (retis \times Hto) / (45 \times k)]$$

- K=1 si Hto 41-50%.
- K=1.5 si Hto 30-40%.
- K=2 si Hto 20-29%.
- K=2.5 si Hto 10-19%.
- Extensión de sangre periférica: normal.
- Bilirrubina sérica normal y test de Coombs directo negativo.
- Ferritina (<12 µg/L).

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Tratamiento:

- Prevención.
- Transfusiones sanguíneas.
- Eritropoyetina recombinante.
- Sangre placentaria autóloga.

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Tratamiento. Prevención:

- Reducción de las muestras sanguíneas para test de laboratorio (número y volumen).
- Uso de las mejoras tecnológicas.
- Uso de procedimientos no invasivos de monitorización:
 - Saturación de O₂ transcutáneas.
 - pO₂ y pCO₂ transcutáneas.

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Tratamiento. Transfusiones:

- Es el tratamiento primordial.
- Siempre CONCENTRADO DE HEMATÍES (grupo 0 iso-Rh con el niño): 15-20 ml/Kg en >2 horas.
- Marcado descenso en la tasa de transfusiones en las 2 últimas décadas gracias al uso de criterios estrictos a la hora de transfundir.
- Reducir el número de exposiciones de riesgo:
 - Uso de hemoderivados preservados.
 - Uso de concentrados serológicamente negativos para CMV y sobre todo sometidos a filtros para leucocitos ($<5 \times 10^6$ WBC por unidad) pues también se reduce riesgo de VEB, retrovirus, Yersinia enterocolitica... (no necesario para crioprecipitados ni para PFC).

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Transfusiones. Riesgos:

- Infecciosos. Muy bajo (estimación matemática):

INFECTION	ESTIMATED FREQUENCY PER UNIT	REFERENCE
Viral		
Hepatitis A	1/1,000,000	Dodd (1994)
Hepatitis B	1/30,000 to 250,000	Schreiber et al (1996)
Hepatitis C	1/500,000 to 1,000,000	AABB* Bulletin #99-6 (1999)
Human immunodeficiency virus	1/1,000,000	AABB Bulletin #99-6 (1999)
HTLV [†] types I and II	1/250,000 to 2,000,000	Schreiber et al (1996)
Bacterial	1/500,000	Dodd (1994)
<small>*American Association of Blood Banks †Human T-cell lymphotropic virus</small>		

- Sobrecarga de líquidos.
- Disbalance electrolítico.
- Hemólisis.
- Toxicidad por plásticos (bolsa sanguínea).
- Reacción injerto contra huésped postransfusional:
¿ γ -irradiación de la bolsa?: *no de rutina.*

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Criterios Transfusionales:

TABLE 4. College of American Pathologists Neonatal Red Blood Cell Transfusion Guidelines

- Hematocrit ≤ 0.20 ($\leq 20\%$) or hemoglobin ≤ 7 g/dL (≤ 4.34 mmol/L) and reticulocyte count $< 4\%$ (or absolute reticulocyte count $< 100,000/\text{mcL}$).
- Hematocrit ≤ 0.25 ($\leq 25\%$) or hemoglobin ≤ 8 g/dL (≤ 4.96 mmol/L) and any of the following conditions:
 - Apnea/bradycardia ≥ 10 episodes/24 h or ≥ 2 episodes requiring bag-mask ventilation
 - Sustained tachycardia > 180 beats/min or sustained tachypnea > 80 breaths/min over 24 h by averaging q 3 h measurements
 - Cessation of adequate weight gain $\times 4$ days (≤ 10 g/d despite ≥ 420 kJ/kg per day)
 - Mild RDS with FiO_2 0.25 to 0.35 or nasal cannula $\frac{1}{8}$ to $\frac{1}{4}$ L/min or IMV or NCPAP with $P_{\text{aw}} < 6$ cm H₂O
- Hematocrit ≤ 0.30 ($\leq 30\%$) or hemoglobin ≤ 10 g/dL (≤ 6.2 mmol/L) with moderate RDS + $\text{FiO}_2 > 35$ or nasal cannula O₂ or intermittent mandatory ventilation with P_{aw} 6 to 8 cm H₂O
- Hematocrit ≤ 0.35 ($\leq 35\%$) or hemoglobin ≤ 12 g/dL (≤ 7.44 mmol/L) with severe RDS requiring mechanical ventilation and $P_{\text{aw}} > 8$ cm H₂O and $\text{FiO}_2 > 0.5$ or severe congenital heart disease associated with cyanosis or heart failure
- Acute blood loss with shock: blood replacement to re-establish adequate blood volume and hematocrit of 0.40 (40%)
- Do not transfuse to replace blood removed for laboratory tests or low hematocrit alone unless above criteria are met.

RDS = respiratory distress syndrome; FiO₂ = fraction of inspired oxygen; IMV = intermittent mandatory ventilation; NCPAP = nasal continuous positive airway pressure; P_{aw} = mean airway pressure.

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

Table 8–9. Transfusion Guidelines for Preterm Infants

Hematocrit/ Hemoglobin*	Ventilator Requirement and/or Symptoms	Transfusion Volume
Hct≤35/Hgb≤11	Infants requiring moderate or significant mechanical ventilation (MAP >8 cm H ₂ O and FiO ₂ >40%)	15 mL/kg PRBCs over 2–4 h
Hct≤30/Hgb≤10	Infants requiring minimal mechanical ventilation (any mechanical ventilation, or CPAP >6 cm H ₂ O and FiO ₂ ≤40%)	15 mL/kg PRBCs over 2–4 h
Hct≤25/Hgb≤8	<p>Infants on supplemental oxygen who are not requiring mechanical ventilation and one or more of the following is present:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 24 hours of tachycardia (HR >180) or tachypnea (RR >80) • An increased oxygen requirement from the previous 48 hours, defined as ≤four-fold increase in nasal canula flow (i.e., 1/4 L/min to 1 L/min) or an increase in nasal CPAP ≤20% from the previous 48 hours (i.e. 10 cm to 12 cm H₂O) • An elevated lactated concentration (≥2.5 mEq/L) • Weight gain <10 g/kg/d over the previous 4 days while receiving ≥100 kcal/kg/d • An increase in the episodes of apnea and bradycardia (>9 episodes in 24 h or ≥2 episodes in 24 h requiring bag-mask ventilation) while receiving therapeutic doses of methylxanthines • Undergoing surgery 	20 mL/kg PRBCs over 2–4 h (divide into two 10 mL/kg volumes if fluid sensitive)
Hct≤20/Hgb≤7	Infant without any symptoms and an absolute reticulocyte count <100,000 cells/μL (RBC × % uncorrected retics)	20 mL/kg PRBCs over 2–4 h (divide into two 10 mL/kg volumes if fluid sensitive)

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

- Su indicación depende del estado del RN. Considerarla en caso de Hb <12 g/dl en las primeras 72 horas de vida. En RN con dificultad respiratoria importante o cardiopatías congénitas se debe mantener un Ht > 40%.
 - En RNPT, considerar la transfusión en los siguientes casos:
 - Transfundir con Ht ≤ 20%
Si es sintomático y con reticulocitos < 100.000/μl.
 - Transfundir con Ht ≤ 30%
Si precisa FiO₂ < 35%.
Si requiere CPAP o V. mecánica con PMAP < 6 cm H₂O.
Si presenta apnea o bradicardia (>9 episodios en 12 horas o 2 episodios en 24 horas que requirieron ambú), con dosis adecuadas de metilxantinas.
- Transfundir con Ht ≤ 35 %
Si precisa FiO₂ > 35%.
Si requiere CPAP o V. mecánica con PMAP ≥ 6-8 cm H₂O.
 - No transfundir
Para reemplazar la sangre de las extracciones analíticas (salvo lo comentado para los <1.000 g).
Por Ht bajo aislado.

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Objetivos postransfusionales:

- Maintain HCT >0.40 ($>40\%$) for *severe* cardiopulmonary disease
- Maintain HCT >0.30 ($>30\%$) for *moderate* cardiopulmonary disease
- Maintain HCT >0.30 ($>30\%$) for *major* surgery
- Maintain HCT >0.25 ($>25\%$) for *symptomatic* anemia
 - Unexplained breathing disorders
 - Unexplained abnormal vital signs
 - Unexplained poor growth
 - Unexplained diminished activity

Words in italics must be defined in detail to ensure consistent local practices (eg, “severe” can be defined by respirator settings and quantity of inspired oxygen). RBC = red blood cell; HCT = hematocrit.

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

- Tratamiento. Epo recombinante:
 - Prematuros, incluso VLBW, responden tras 2 semanas de Eritropoyetina exógena, con reticulocitosis.
 - No aceptada como terapia estándar.
 - Controversias:
 - ¿Tiempo, dosis, ruta y duración de la terapia?.
 - ¿Riesgo aumentado de sepsis?.
 - ¿Riesgo de neutropenia?: igual que control. Desaparece al retirar la Epo.
 - La Hb desciende en <10 días de cesar el tratamiento al nivel del grupo control, o incluso inferior.
 - Las necesidades de transfusiones apenas se modifican: necesario tratar de 4 a 8 niños para ahorrar a uno de ellos *1 transfusión*.

■ **MÁS EFICAZ MINIMIZAR LAS EXTRACCIONES!!!.**

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Eritropoyetina A:

- Requiere suplementar dieta con hierro y vitamina E. También se usa folato.
- Dosis según inicio:
 - <72 horas de vida: 200 UI/Kg/día 2 semanas.
 - >7 días: 200 UI/Kg/dosis SC, 3 días alternos a la semana durante 6 semanas.
- Hasta 1 semana antes del alta del hospital o las 35-37 semanas de edad gestacional corregida.

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Eritropoyetina A:

- Otras pautas de administración tampoco mejoran el rendimiento de la Epo:
 - Doblar dosis semanal,
 - Comenzar el 2º día de vida en lugar del 7º ó el 14º,
 - Aumentar la frecuencia de administración de la misma dosis semanal...
- Aumentaron el número de reticulocitos, PERO NO EFECTOS sustanciales sobre Hto o número de transfusiones.
- La administración de hierro IV junto con Epo, elevó la ferritina más significativamente que el uso de hierro oral; pero NO DISMINUYÓ los requerimientos transfusionales.

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

- Transfusión de sangre placentaria autóloga:
 - Placenta como gran reservorio de sangre autóloga:
 - Se pueden extraer de 80-100 ml de la placenta de un RNT, y de 40-50 ml de la de un 28-36 semanas.
 - Anticoagulada con heparina y recolectada con sistema cerrado, es segura bacteriológicamente para el neonato si es usada en las 4 horas siguientes al parto.
 - Preservada con citrato-fosfato-dextrosa-adenina (CPDA-1) mantiene tras 28 días en banco de sangre niveles estables de Hematocrito y ATP, con evidencia de mínima hemólisis.
 - Kinmond et al.: tras retrasar 30 segundos el clampaje del cordón umbilical mientras el bebé está 20 cm por debajo del introito materno se produce una transfusión autóloga placentaria que elevó el Hto de 51 a 56%, reduciendo la necesidad de transfusiones del 53 al 8%; en pretérminos de 27 a 33 semanas nacidos vaginalmente y con pesos entre 1000 y 2300 gramos, con respecto a población control con clampaje temprano de cordón.

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Sulfato Ferroso:

- 2-3 mg/Kg/día oral, hasta el año de vida.
- Fer-in-sol[®]: 1 gota = 1 mg.
- Glutaferro[®]: 1 gota = 1,5 mg.

□ Vitamina E:

- 25 UI/día oral.
- Ajustar dosis según niveles de tocoferol séricos tras 1 semana de tratamiento .

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Bibliografía:

- Al-Kharfy T, Smyth JA, Wadsworth L, et al: Erythropoietin therapy in neonates at risk of having bronchopulmonary dysplasia and requiring multiple transfusions. J Pediatr 1996 Jul; 129(1): 89-96[[Medline](#)].
- Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, et al: A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. Blood 1995 Nov 1; 86(9): 3598-603[[Medline](#)].
- DeMaio JG, Harris MC, Deuber C, Spitzer AR: Effect of blood transfusion on apnea frequency in growing premature infants. J Pediatr 1989 Jun; 114(6): 1039-41[[Medline](#)].
- Lachance C, Chessex P, Fouron JC, et al: Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity. J Pediatr 1994 Aug; 125(2): 278-82[[Medline](#)].
- Ohls RK: A multicenter randomized double-masked placebo-controlled trial of early erythropoietin and iron administration to preterm infants. Ped Res 1999; 45: 1268.
- Ohls RK: Developmental erythropoiesis. In: Polin RA, Fox WW, eds. Fetal and Neonatal Physiology. Vol 2. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co: 1762-1786.
- Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, et al: Variations in transfusion practice in neonatal intensive care. Pediatrics 1998 Feb; 101(2): 194-200[[Medline](#)].
- Strauss RG: Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of neonatal anemia. Transfusion 1995 Jan; 35(1): 68-73[[Medline](#)].
- Strauss RG: Practical issues in neonatal transfusion practice. Am J Clin Pathol 1997 Apr; 107(4 Suppl 1): S57-63[[Medline](#)].
- Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, et al: Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants. J Pediatr 1996 Nov; 129(5): 680-7[[Medline](#)]. Al-Kharfy T, Smyth JA, Wadsworth L, et al: Erythropoietin therapy in neonates at risk of having bronchopulmonary dysplasia and requiring multiple transfusions. J Pediatr 1996 Jul; 129(1): 89-96[[Medline](#)].

ANEMIA de la PREMATURIDAD.

□ Bibliografía:

- Bowden RA, Slichter SJ, Sayers M, et al: A comparison of filtered leukocyte-reduced and cytomegalovirus (CMV) seronegative blood products for the prevention of transfusion-associated CMV infection after marrow transplant. *Blood* 1995 Nov 1; 86(9): 3598-603[[Medline](#)].
- DeMaio JG, Harris MC, Deuber C, Spitzer AR: Effect of blood transfusion on apnea frequency in growing premature infants. *J Pediatr* 1989 Jun; 114(6): 1039-41.
- Lachance C, Chessex P, Fouron JC, et al: Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity. *J Pediatr* 1994 Aug; 125(2): 278-82[[Medline](#)].
- Ohls RK: A multicenter randomized double-masked placebo-controlled trial of early erythropoietin and iron administration to preterm infants. *Ped Res* 1999; 45: 1268.
- Ohls RK: Developmental erythropoiesis. In: Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. Vol 2. 2nd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co: 1762-86.
- Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, et al: Variations in transfusion practice in neonatal intensive care. *Pediatrics* 1998 Feb; 101(2): 194-200[[Medline](#)].
- Strauss RG: Erythropoietin in the pathogenesis and treatment of neonatal anemia. *Transfusion* 1995 Jan; 35(1): 68-73[[Medline](#)].
- Strauss RG: Practical issues in neonatal transfusion practice. *Am J Clin Pathol* 1997 Apr; 107(4 Suppl 1): S57-63[[Medline](#)].
- Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, et al: Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996 Nov; 129(5): 680-7[[Medline](#)].