

Transfusión de concentrado eritrocitario asociado a enterocolitis necrosante en recién nacidos pretérmino

Diana Paulina Orozco Romero,* Clara Aurora Zamorano Jiménez,** José Iglesias Leboeiro,***
Isabel Bernárdez-Zapata****

RESUMEN

Introducción: Los recién nacidos pretérmino –y en particular, los de muy bajo peso al nacer– son susceptibles de recibir múltiples transfusiones durante su estancia en las unidades de cuidados especiales. El objetivo fue determinar los factores de riesgo con énfasis en la transfusión de concentrado eritrocitario por el desarrollo de enterocolitis necrosante en recién nacidos pretérmino. **Material y métodos:** Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo; se incluyeron 210 recién nacidos pretérmino $n=120$ con peso al nacimiento inferior a 2,000 g. **Resultados:** Se analizaron 210 recién nacidos, con un peso promedio de $1,510.9 \pm 346$ g y media de edad gestacional 32.2 ± 2.5 semanas. Treinta y nueve recién nacidos se diagnosticaron con enterocolitis necrosante estadio 2 en adelante; la media de peso fue $1,353.5 \pm 365.3$ g y la media de edad gestacional, 31.1 ± 2.4 semanas, $p = 0.004$. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de enterocolitis necrosante fueron peso igual o inferior a 1,500 g al nacimiento, OR de 2.3 IC 95% (4.7), $p = 0.022$; edad gestacional menor o igual a 34 semanas de gestación, OR de 5.7, con IC 95% (1.7-19.6), $p = 0.005$; y se demostró que la transfusión de concentrado eritrocitario, OR 5.3, IC 95% (2.4-11.7), $p = 0.0001$. **Discusión y conclusiones:** La enterocolitis necrosante sigue siendo una entidad multifactorial; la transfusión de concentrado eritrocitario, según los resultados obtenidos, es un importante factor de riesgo para la presentación de enterocolitis necrosante.

Palabras clave: Enterocolitis necrosante, pretérmino, concentrado eritrocitario.

Nivel de evidencia: III.

Transfusion of packed red blood cells associated with necrotizing enterocolitis in preterm neonates

ABSTRACT

Introduction: Preterm neonates, in particular those with very low birth weight, are prone to get multiple transfusions during their hospital stay at neonatal special care units. The primary objective was to determine risk factors for necrotizing enterocolitis, with emphasis on packed red blood cell transfusions. **Material and methods:** Observational, longitudinal, retrospective cohort study. We included 210 newborns ($n = 120$) weighing less than 2 kg upon entry. **Results:** We analyzed 210 neonates with average weight of $1,510.9 \pm 346$ g, and median gestational age of 32.2 ± 2.5 weeks. Thirty nine neonates were diagnosed with necrotizing enterocolitis stage 2 and advanced stages with an average weight of $1,353.5 \pm 365.3$ g and median gestational age of 31.1 ± 2.4 weeks, $p = 0.004$. The risk factors associated with the development of necrotizing enterocolitis were weight equal or less than 1,500 g at birth, OR 2.3 IC 95% (4.7), $p = 0.022$; gestational age equal or less than 34 weeks, OR 5.7, IC 95% (1.7-19.6), $p = 0.005$; and our analysis showed that packed red blood cell transfusions, OR 5.3, IC 95% (2.4-11.7), $p = 0.0001$. **Discussion and conclusions:** Necrotizing enterocolitis is still a multifactorial entity, and according to the results from this study, packed red blood cell transfusions are an important risk factor associated with it.

Key words: Necrotizing enterocolitis, preterm, packed red blood cells.

Level of evidence: III.

* Médica Residente de Neonatología con sede en el Hospital Español y con reconocimiento de validez oficial de la SEP, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

** Médica Pediatra con Alta Especialidad en Cuidados Intensivos Neonatales. Maestra en Ciencias Médicas, UNAM.

*** Jefe de la División de Pediatría. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Español de México. Profesor de la Especialidad en Pediatría y de la Especialidad en Neonatología.

**** Jefa de Cúneo Fisiológico del Hospital Español de México. Profesora adjunta de la Especialidad en Pediatría y la Especialidad en Neonatología.

Recibido para publicación: 01/09/2014. Aceptado: 05/11/2014.

Correspondencia: Dra. Diana Paulina Orozco Romero

Ejército Nacional Núm. 613, Colonia Granada, 11520, Del. Miguel Hidalgo, México, D.F.

Tel: 5255-9600, ext. 9511.

E-mail: orozcodi33@gmail.com

Abreviaturas:

ECN = Enterocolitis necrosante.

CE = Concentrado eritrocitario.

RN = Recién nacido.

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrosante es una de las enfermedades gastrointestinales más severas que afectan, principalmente, a recién nacidos prematuros. Afecta al 3% de los menores de 34 semanas de gestación y cerca del 20% de los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento (< 1,500 g), con un incremento en los días de estancia intrahospitalaria y en la mortalidad.¹

Recientemente, se ha retomado la asociación de transfusión de concentrado eritrocitario con el desarrollo de enterocolitis necrosante, descrita por primera vez en 1986;² publicaciones recientes han reforzado esta relación en múltiples centros neonatales.³⁻⁵

Las razones biológicas por las cuales puede existir una asociación entre la transfusión de concentrado eritrocitario y la enterocolitis necrosante incluyen la respuesta inmune a nivel intestinal; el tracto gastrointestinal es el órgano linfoide más grande del cuerpo y en la etapa neonatal, se observa una inmadurez del sistema inmune, específicamente, en la función de las células T y B. Las alteraciones relacionadas con la transfusión de un concentrado eritrocitario pueden deberse al tipo de respuesta inmune que se genera en las horas posteriores a la misma. Todo esto hace que los neonatos sean un grupo de pacientes de alto riesgo para presentar las consecuencias de una menor respuesta alógena inducida por leucocitos posterior a la transfusión, lo cual ha demostrado una menor producción de células inflamatorias en respuesta de las células del donador, como IL-2 e interferón gamma. Ésta es la razón por la cual los concentrados en los neonatos se administran irradiados y desleucocitados, lo que ha demostrado disminuir la incidencia de comorbilidades, infecciones y estancia intrahospitalaria, comparados con pacientes que no han recibido transfusiones o que han recibido transfusiones con sangre completa del donador.⁶⁻⁸ Otra causa es la disminución en el óxido nítrico en los concentrados eritrocitarios almacenados, que disminuye la actividad vasodilatadora de los eritrocitos, produciendo factores vasoconstrictores que se traducen en una mayor respuesta inflamatoria en el receptor de los mismos, además de un incremento en el flujo mesentérico postprandial, que se ve afectado de forma negativa con las transfusiones, así como el secuestro sanguíneo a nivel intestinal que conlleva la alimentación.⁹

Los recién nacidos pretérmino –y en particular, los de muy bajo peso al nacimiento– son susceptibles a

recibir múltiples transfusiones a lo largo de su estancia en las unidades de cuidados intensivos. El objetivo fue determinar los factores de riesgo para el desarrollo de ECN, con énfasis en la transfusión de concentrado eritrocitario en RN pretérmino.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio tipo cohorte retrospectivo, observacional y longitudinal con registros de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Español de enero del 2011 a diciembre de 2012, con el objetivo de identificar la asociación de enterocolitis necrosante y transfusión de concentrado eritrocitario.

Se incluyeron 210 recién nacidos pretérmino ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, con peso al nacimiento inferior o igual a 2,000 g y edad gestacional inferior a 37 semanas de gestación. En caso de no ser confiable la edad gestacional, se utilizó la escala de Ballard modificada para su valoración.¹⁰

El diagnóstico de enterocolitis necrosante se realizó mediante la escala modificada de Bell y se incluyeron los recién nacidos con estadio 2 en adelante, debido a que se trata de un estado inflamatorio confirmatorio, y en el estudio 3 existen complicaciones de la enterocolitis.^{11,12} Se excluyeron todos los pacientes con síntomas gastrointestinales que cumplían criterios para enterocolitis necrosante estadio 1a o 1b, ya que constituyen estudios de sospecha de enterocolitis con reinicio de la vía enteral en las próximas 72 horas, además de estados de intolerancia a la vía oral transitoria cuya evolución permitió el reinicio de la vía enteral en las siguientes 24 horas del inicio de los síntomas;¹³ además, neonatos con malformaciones congénitas mayores, pacientes que durante su estancia hospitalaria presentaron cuadros graves que ocasionaron la muerte, no relacionados con síntomas gastrointestinales; pacientes trasladados a otra unidad hospitalaria, por lo que se perdió seguimiento; por último, excluimos a reingresos, independientemente del diagnóstico.

La asociación propuesta de enterocolitis necrosante con transfusión de concentrado eritrocitario se define como el inicio de síntomas gastrointestinales compatibles con ECN estadios 2 o mayor en las primeras 72 horas posteriores a la transfusión.¹⁴ Otros artículos mencionan la presentación de síntomas de forma tardía, hasta siete días posteriores a la transfusión.^{15,16}

Se registraron las siguientes variables: peso al nacimiento (se utilizó una báscula eléctrica Tanita de

alta precisión (scaletronix), edad gestacional (calculada por fecha de última menstruación y, de no ser confiable, se utilizó la escala de Ballard modificada),¹⁷ género, administración de esteroides prenatales,¹⁸ corioamnionitis,¹⁹ días de vida al diagnóstico, grado de ECN, tipo de alimentación, volumen de alimentación, colocación de catéteres umbilicales, cualquier tratamiento para cierre del conducto arterioso, número de transfusiones, ventilación mecánica y muerte.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron resumidos en frecuencias y porcentajes para variables cualitativas y en frecuencias, porcentajes, media, mediana, percentilas, rango mínimo y máximo para variables cuantitativas.

Se utilizó la prueba t de Student para muestras independientes en las variables cuantitativas continuas con una distribución simétrica, y para las variables cualitativas, se utilizó la prueba de χ^2 .

Para la estimación de riesgo con razón de momios e intervalos de confianza, se ajustó un modelo de regresión logística simple por el método introducir paso a paso, con el programa SPSS versión 17.

RESULTADOS

Se incluyeron 210 recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de gestación con peso menor a 2,000 g atendidos en las unidades de cuidados intensivos e intermedios neonatales de un hospital privado de tercer nivel de atención.

El peso promedio fue de $1,510.9 \pm 346$ gramos (690-2,000 gramos), la media de edad gestacional de 32.2 ± 2.5 semanas de gestación (24.6-36.6 semanas); géne-

ro masculino, 108 niños (51%); el 99% (208 neonatos) fueron obtenidos vía cesárea; 125 (59.5%) recién nacidos fueron productos de gestación múltiple; recibieron esteroides antenatales 153 (72.8%) neonatos; recibieron calificación de Apgar al primer minuto, mediana de 9 (6-9) y a los cinco minutos, 9 (7-9); requirieron reanimación avanzada 36 (17.1%) recién nacidos; se registraron 20 neonatos con diagnóstico de persistencia del conducto arterioso (9.5%), y se colocaron catéteres umbilicales en 109 niños (51.9%).

Los antecedentes perinatales más frecuentes fueron preeclampsia leve, en 26 (12.8%) neonatos; preeclampsia severa, en 19 (9%) casos, y ruptura prematura de membranas, en 24 (11.4%) de los recién nacidos.

Se diagnosticó en 39 recién nacidos ECN estadio 2 en adelante; la media de peso fue $1,353.5 \pm 365.3$ g versus sin ECN $1,546.8 \pm 332.7$ g, p 0.002; la media de edad gestacional en neonatos con ECN fue de 31.1 ± 2.4 semanas versus sin ECN 32.5 ± 2.5 semanas, p 0.004.

Treinta y nueve recién nacidos presentaron ECN, de los cuales 29 (76.4%) fueron transfundidos (entre 1 y 11 ocasiones, con promedio de 3.9 transfusiones), versus 60 (35.1%) neonatos transfundidos sin ECN, p 0.001, OR 5.36 (IC 95%, 2.44-11.75). La media de presentación del cuadro de ECN fue 13.3 ± 13 días; el 25% de los RN en el tercer día de vida, 50% en el día 8 de vida y 75% al día 21 de vida.

Los factores asociados a la presentación de ECN estadio 2 en adelante estadísticamente significativos fueron un peso igual o menor a 1,500 g al nacimiento, una edad gestacional menor o igual a 34 semanas de gestación, transfusión de concentrado eritrocitario durante la estancia hospitalaria, colocación de catéter umbilical y apoyo ventilatorio mecánico. La alimentación con fórmula a dilución normal constituye un factor protector (*Cuadro I*).

Cuadro I. Factores asociados con la presentación de enterocolitis necrosante en recién nacidos pretérmino por el método de introducción paso a paso.

Pasos	Variable	EE*	χ^2	Valor p	OR	IC 95%	
						Inferior	Superior
a.	Peso nacimiento (menor 1,500 g)	.364	5.282	0.022	2.309	1.131	4.712
b.	Edad gestacional (menor de 34 semanas)	.623	7.946	0.005	5.789	1.708	19.6
c.	Transfusión (concentrado eritrocitario)	.400	17.62	0.001	5.364	2.449	11.755
d.	Catéter umbilical	.387	5.814	0.016	2.545	1.191	5.44
e.	Ventilación mecánica	.363	6.397	0.011	2.506	1.23	5.108
f.	Dilución normal	.387	4.322	0.038	0.447	0.209	0.955

EE* = Error estándar.

Modelo regresión logística simple.

DISCUSIÓN

La prevalencia de ECN estadio 2 en adelante en la unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital privado de tercer nivel de atención médica fue de 18.6%; al menos 29 neonatos fueron transfundidos con un concentrado eritrocitario durante su estancia hospitalaria.

Siete de los 29 recién nacidos transfundidos tuvieron inicio de los síntomas gastrointestinales dentro de las primeras 48 horas posteriores a la transfusión, lo que corresponde al 24% de los recién nacidos con desarrollo de ECN y transfundidos, lo cual es similar a la frecuencia reportada por Blau y colaboradores, del 25%; es decir, 9 de los 36 recién nacidos estudiados presentaron síntomas en las primeras 48 horas posteriores a la transfusión, estudiándose a 256 (29%) RN de muy bajo peso al nacer, con una incidencia de ECN del 14%.²⁰

Dos neonatos transfundidos tuvieron inicio de síntomas entre 48 y 72 horas posteriores a la transfusión; la mayor proporción de los casos con ECN y transfundidos de concentrado eritrocitario (20 casos, 69%) presentaron síntomas después de las 72 horas y menos de 7 días después de la transfusión. La totalidad de recién nacidos transfundidos de concentrado eritrocitario y ECN fueron menores de 34 semanas de gestación y 90% (26 recién nacidos) tuvieron peso inferior a 1,500 g.

La asociación de transfusión de concentrado eritrocitario y ECN, al igual que lo reportado en la literatura, es una asociación significativa, mas no se puede comprobar la causalidad hasta el momento, ya que no es posible determinar si los síntomas inespecíficos que se observaron previos a la transfusión –tales como apneas o cambios en coloración, taquicardia, hipotensión– son secundarios al inicio del proceso inflamatorio enteral o corresponden a síntomas relacionados con la anemia, siendo ésta el diagnóstico e indicación más frecuente de transfusión. Se transforma en una necesidad realizar estudios observacionales, longitudinales y prospectivos.

Un estudio reciente realizado por Wan-Huen y colaboradores reporta la transfusión de concentrado eritrocitario como un factor independiente para enterocolitis necrosante, con OR de 3.01 IC 95% (1.67, 5.47), $p < 0.001$. Reportaron que los recién nacidos alimentados en las 48 horas previas y durante la transfusión tuvieron ocho veces más probabilidades de padecer ECN que los neonatos no alimentados ni transfundidos.²¹

De los recién nacidos analizados que presentaron ECN y fueron transfundidos, el 35.7% tenía alimentación enteral completa, 28.5% tenían estimulación trófica y 21.5% se encontraban en ayuno. Hay reportes que indican una disminución en el riesgo de presentación de enterocolitis necrosante en pacientes en ayuno, basados en la respuesta inflamatoria liberada secundaria a la transfusión y la alteración postprandial de riego mesentérico.^{22,23} Krimmel, Baker, y Yanowitz demostraron que el flujo mesentérico en respuesta a la alimentación fue mejor en las siguientes 48 a 96 horas postransfusionales y que hubo una mejor respuesta en niños de mayor peso y edad gestacional, probablemente debido a una mayor madurez del sistema nervioso y liberación de óxido nítrico sintetasa; sin embargo, la muestra analizada fue muy pequeña –de tan solo veintidós recién nacidos transfundidos y alimentados–, por lo que se requieren más estudios con mayor número de pacientes incluidos.²³

Desde 1990, Lucas y Cole demostraron que la alimentación con leche materna disminuye la incidencia de ECN;²⁴ sin embargo, en nuestro estudio no se logró demostrar como factor protector ni de disminución de la prevalencia de ECN, previamente reportado por Singh y colaboradores.²⁵ Al alimentar a un recién nacido pretérmino con leche humana, deberá realizarse con incrementos progresivos en volumen y continuar con la misma vigilancia de la tolerancia de la vía enteral que si se alimentara con fórmula para prematuros.

Existe una asociación importante en la presentación de ECN en recién nacidos con ventilación mecánica invasiva, colocación de catéter umbilical y transfusión de concentrado eritrocitario.

Así, informamos un discreto incremento en pacientes alimentados con cualquier fórmula que esté diluida y puede ser atribuido a la manipulación de las fórmulas al hacer las diluciones.

Sellmer y colaboradores, Josephson y su grupo concluyeron que la persistencia del conducto arterioso con repercusión hemodinámica es una de las enfermedades en un recién nacido pretérmino fuertemente asociadas a enterocolitis necrosante.^{26,27} Reportamos una tendencia; sin embargo, los datos no tuvieron significancia estadística entre pacientes que recibieron algún tratamiento para cierre del conducto arterioso; indometacina se utilizó como tratamiento farmacológico en 4 RN, 10 neonatos recibieron ibuprofeno y 6 bebés fueron tratados quirúrgicamente para cierre del conducto arterioso con repercusión hemodinámica.

No se reportaron reacciones a las transfusiones de concentrados eritrocitarios previamente discutidas por Christensen e Ilstrup en población neonatal, tales como transmisión de parásitos, babeiosis o malaria, lesión pulmonar asociada a transfusión, hemorragia intraventricular por oclusión de capilares de diámetro pequeño por déficit de óxido nítrico de la sangre del donador, reacciones alérgicas o anafilácticas.²⁸

Con todo lo reportado en la literatura y los resultados de nuestro trabajo, consideramos interesante realizar estudios observacionales, longitudinales, prospectivos, de carácter analítico y comparativo entre recién nacidos con alimentación habitual versus ayuno transitorio durante la transfusión de concentrado eritrocitario.

CONCLUSIÓN

La enterocolitis necrosante sigue siendo una entidad multifactorial. El peso al nacimiento inferior a 1,500 g y edad gestacional menor a 34 semanas de gestación siguen siendo los factores de riesgo más importantes.

La transfusión de concentrado eritrocitario constituye un factor de riesgo asociado para la presentación de enterocolitis necrosante, similar a la ventilación mecánica y colocación de catéter umbilical.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sankaran K, Puckett B, Lee DS, Seshia M, Boulton J, Qiu Z et al. Variations in incidence of necrotizing enterocolitis in Canadian neonatal intensive care units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004; 39 (4): 366-372.
2. McGrady GA, Rettig PJ, Istre GR, Jason JM, Holman RC, Evatt BL. An outbreak of necrotizing enterocolitis. Association with transfusions of packed red blood cells. *Am J Epidemiol.* 1987; 126 (6): 1165-1172.
3. El-Dib M, Narang S, Lee E, Massaro AN, Aly H. Red blood cell transfusion, feeding and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *J Perinatol.* 2011; 31 (3): 183-187.
4. Perciaccante JV, Young TE. Necrotizing enterocolitis associated with packed red blood cell transfusions in premature neonates. *E-Pas.* 2008; 2839.8.
5. Mally P, Golombok SG, Mishra R, Nigam S, Mohandas K, Depalhma H et al. Association of necrotizing enterocolitis with elective red blood cell transfusions in stable, growing, premature neonates. *Am J Perinatol.* 2006; 23 (8): 451-458.
6. Simmonds A, LaGamma EF. Addressing the "new" NEC: Part I: rediscovering the basics. *Indian J Pediatr.* 2006; 73 (11): 1011-1018.
7. Fasano R, Luban NL. Blood component therapy. *Pediatr Clin N Am.* 2008; 55 (2): 421-445.
8. Wang-Rodríguez J, Fry E, Fiebig E, Lee T, Busch M, Mannino F et al. Immune response to blood transfusion in very-low birthweight infants. *Transfusion.* 2000; 40: 25-34.
9. Reynolds JD, Ahearn GS, Angelo M, Zhang J, Cobb F, Stamler JS. S-nitrosohemoglobin deficiency: a mechanism for loss of physiological activity in banked blood. *PNAS.* 2007; 104 (43): 17058-17062.
10. Sanders M, Allen M, Alexander GR, Yankowitz J, Graeber J, Johnson TR et al. Gestational age assessment in preterm neonates weighing less than 1,500 grams. *Pediatrics.* 1991; 88 (3): 542-546.
11. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978; 187 (1): 1-7.
12. Christensen RD, Lambert DK, Henry E, Wiedmeier SE, Snow GL, Baer VL et al. Is "transfusion-associated necrotizing enterocolitis" an authentic pathogenic entity? *Transfusion.* 2010; 50: 1106-1112.
13. Parker LA, Neu J, Torrazza RM, Li Y. Scientifically based strategies for enteral feeding in premature infants. *Neoreviews.* 2013; 14 (7): 350-359.
14. David AP, Mackley A, Novitsky A, Zhao Y, Brooks A, Locke RG. Increase of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants. *Pediatrics.* 2011; 127: 635.
15. Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *J Pediatr.* 2009; 155 (3): 331-337.
16. Stritzke AI, Smyth J, Synnes A, Lee SK, Shah PS. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2013; 98: F10-14.
17. Verhoeff FH, Milligan P, Brabin BJ, Mlangi S, Nakoma V. Gestational age assessment by nurses in a developing country using the Ballard method, external criteria only. *Ann Trop Paediatr.* 1997; 17 (4): 333-342.
18. Wapner R, Jobe AH. Controversy: antenatal steroids. *Clin perinatol.* 2011; 38 (3): 529-545.
19. Nasef N, Shabaan AE, Schurr P, Iaboni D, Choudhury J, Church P et al. Effect of clinical and histological chorioamnionitis on the outcome of preterm infants. *Am J Perinatol.* 2013; 30 (1): 59-68.
20. Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alpan G, La Gamma EF. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr.* 2011; 158 (3): 403-409.
21. Wan-Huen P, Bacterman D, Shapiro DM, Parravicini E. Packed red blood cell transfusion is an independent risk factor of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Journal of Perinatology.* 2013; 33: 786-790.
22. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood.* 2009; 113: 3406-3417.
23. Krimmel GA, Baker R, Yanowitz TD. Blood transfusion alters the superior mesenteric artery blood flow velocity response to feeding in premature infants. *Am J Perinatol.* 2009; 26: 99-106.
24. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet.* 1990; 336 (8730): 1519-1523.
25. Singh T, Visintainer PF, Frantz ID, Shah BL, Meyer KM, Favila SA et al. Association of necrotizing enterocolitis with anemia and packed red blood cell transfusions in preterm infants. *J Perinatol.* 2011; 31 (3): 176-182.
26. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Host B et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2013; 98 (6): F505-510.

27. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, Sola-Visner MC, Dudell G, Castillejo MI. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? *J Pediatr*. 2010; 157: 972-978.
28. Christensen RD, Ilstrup S. Recent advances toward defining the benefits and risks of erythrocyte transfusions in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2013; 98: F365-F372.