

Protocolo de ayuno peritransfusional en enterocolitis necrotizante, en recién nacidos colombianos

Implementation of a peri-transfusion fasting protocol in necrotizing enterocolitis, in Colombian newborns

Mónica Ramírez Ramírez^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-7788-4938>

Ana Gabriela Cabezas² <https://orcid.org/0000-0003-0580-3948>

Alejandra Pérez Campuzano² <https://orcid.org/0000-0002-9641-3234>

Laura Torres-Canchala³ <https://orcid.org/0000-0002-2536-982X>

Martin Alonso Cañón Muñoz² <https://orcid.org/0000-0003-4244-1261>

Brenda Marcela Coll-Tello^{3*} <https://orcid.org/0000-0002-2378-646X>

Martha Lucía Jaramillo Salazar¹ <https://orcid.org/0000-0002-8161-0868>

¹Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

²Universidad Icesi. Cali, Colombia.

³Centro de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

*Autor para la correspondencia: brenda.coll@correounivalle.edu.co; publicaciones@fv1.org.co

RESUMEN

Objetivo: Determinar la diferencia de incidencia de enterocolitis necrotizante asociada a transfusión en recién nacidos pretérmino con y sin implementación de un protocolo de ayuno peritransfusional.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo. Se incluyeron todos los recién nacidos pretérmino que fueron transfundidos con unidad de glóbulos rojos entre julio 2015 y octubre 2016 en la unidad de recién nacidos un centro de tercer nivel de Colombia. El protocolo de ayuno peritransfusional se inició a partir de abril 2016. La enterocolitis necrotizante asociada

a transfusión se definió como enterocolitis necrotizante presentada dentro de las 48 horas posteriores a la transfusión. Se analizaron variables demográficas, alimentación, número de transfusiones y variables asociadas a enterocolitis necrotizante.

Resultados: Durante el tiempo de estudio, 148 recién nacidos prematuros necesitaron al menos una transfusión de glóbulos rojos que representaron 385 eventos de transfusión. Se informaron siete casos de enterocolitis necrotizante asociada a transfusión. La incidencia acumulada global fue 4,7 % (3,6 % con protocolo de ayuno peritransfusional y 6,3 % sin protocolo), la tasa de incidencia global de enterocolitis necrotizante asociada a transfusión fue 18/1000 personas-transfusión (IC95% 7–37/1000 personas-transfusión), mayor en el grupo sin protocolo (28/1000 personas-transfusión) que en el grupo con protocolo (12/1000 personas-transfusión), pero sin significación estadística.

Conclusiones: La implementación del protocolo de ayuno peritransfusional podría disminuir la incidencia y gravedad de la enterocolitis necrotizante asociada a transfusión. Se requieren estudios prospectivos para establecer la relación entre la alimentación enteral durante la transfusión y la enterocolitis necrotizante.

Palabras clave: enterocolitis necrotizante, transfusión de sangre, alimentación, prematuridad y bajo peso al nacer.

ABSTRACT

Objective: Determine the difference in incidence of transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm newborns with and without implementation of a peri-transfusion fasting protocol.

Methods: Retrospective observational study. All preterm newborns that were transfused with red blood cell units during the period from July 2015 to October 2016 in the newborns' unit at a third level of care center in Colombia were included. The peri-transfusion fasting protocol started on April 2016. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis was defined as necrotizing enterocolitis presented within 48 hours after the transfusion. Demographic variables, feeding, number of transfusions and variables associated with necrotizing enterocolitis were analyzed.

Results: During the study time, 148 premature newborns needed at least one transfusion of red blood cells that accounted for 385 transfusion events. Seven cases of transfusion-

associated necrotizing enterocolitis were reported. The overall cumulative incidence was 4.7% (3.6% with peri-transfusion fasting protocol and 6.3% without protocol), the overall incidence rate of transfusion-associated necrotizing enterocolitis was 18/1000 people-transfusion (IC 95% 7–37/1000 people-transfusion); it was higher in the group without protocol (28/1000 people-transfusion) than in the group with protocol (12/1000 people-transfusion), but without statistical significance.

Conclusions: Implementation of the peri-transfusion fasting protocol may decrease the incidence and severity of necrotizing enterocolitis associated with transfusion. Prospective studies are required to establish the relationship between enteral feeding during transfusion and necrotizing enterocolitis.

Keywords: Necrotizing enterocolitis; blood transfusion; food; prematurity and low birth weight.

Recibido: 13/04/2020

Aceptado: 22/04/2020

Introducción

La enterocolitis necrotizante (ECN) es la afección intestinal más común y con mayor mortalidad entre los recién nacidos prematuros.⁽¹⁾ Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional. La incidencia de ECN en Japón fue la más baja con 0,2 %, mientras que en otros países tuvieron tasas de incidencia que oscilaban entre 2 y 3 %. Del mismo modo, para los bebés con bajo peso al nacer (<1500 g), la incidencia de ECN fue de 2 % en Japón, del 6-7 % en los EE. UU y 9 % en Polonia.⁽²⁾ A pesar de los múltiples avances tecnológicos su incidencia ha permanecido casi invariable y ha llegado a alcanzar tasas de mortalidad de 40-50 % cuando requiere tratamiento quirúrgico.⁽³⁾

Un estudio en Cali, Colombia, año 2006, registró una incidencia de 2 % e incluyó tanto recién nacidos pretérmino como a término, con mayor frecuencia en los recién nacidos con peso < de 2000 gramos y <de 35 semanas de gestación, con una mortalidad de 37,5 %, porcentajes similares a los publicados en otros países.⁽⁴⁾

Dado que es una enfermedad multifactorial donde la edad gestacional es determinante, en los últimos años se ha venido demostrando que las transfusiones de glóbulos rojos podrían ser factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad.^(5,6) Existen varios factores en común dentro de dicha asociación: la ECN se presenta en un tiempo razonablemente cercano posterior a la transfusión, de entre 2 a 48 horas, generalmente alrededor de las 12 horas, dicha asociación fue más frecuente en los recién nacidos con menores edades gestacionales, menores pesos al nacimiento, más severamente enfermos y con comorbilidades.⁽⁷⁾

Dentro de la cascada fisiopatológica de ECN asociada a transfusión (ECNAT), se propone que ocurre una respuesta anormal del flujo sanguíneo mesentérico en el estado postransfusional,⁽⁸⁾ que resulta en disminución de la perfusión (que sería directamente proporcional a la severidad de la anemia), de manera que interactúa con los mecanismos de la alimentación e incrementa la demanda local de oxígeno; también, se atribuye el efecto de los glóbulos rojos almacenados que podrían ser menos competentes para incrementar la entrega de oxígeno a los tejidos, lo que lleva a isquemia y vasoconstricción del intestino.⁽⁷⁾

Adicionalmente, se mencionan mecanismos inflamatorios con liberación de citocinas como IL-1B, IL-6, IL-8.⁽⁹⁾ FNT- α o reacciones inmunológicas de la mucosa intestinal disparados por los fragmentos celulares de las transfusiones de glóbulos rojos que además, tienen reducida su deformabilidad, como también, el incremento de la agregabilidad que ocasiona oclusión capilar, disminución de la concentración de óxido nítrico, y disminución de 2-3 difosfoglicerato, lo que a su vez reduce la capacidad de entrega de oxígeno a los tejidos.

Por lo tanto, se han propuesto diversas razones biológicamente posibles por las que las transfusiones de glóbulos rojos se pueden asociar a ECN, entre ellas se describe la disminución en el óxido nítrico de los glóbulos rojos almacenados y una respuesta inmune intestinal exagerada a las transfusiones de glóbulos rojos, adicionalmente, factores de riesgo como anemia severa, prematurez y el muy bajo peso al nacer toman gran relevancia.

Con el fin de disminuir la noxa generada por la hipoxia a nivel tisular en el tracto gastrointestinal por la administración de alimentos; se propone un protocolo de ayuno peritransfusional en el que se busca comparar los desenlaces clínicos en pacientes expuestos a este esquema de atención médica. Lo anterior es de gran importancia, dado que disminuir las posibles complicaciones asociadas a las transfusiones de glóbulos rojos en unidades de cuidado intensivo neonatal, podría disminuir el riesgo de presentar ECN.

El propósito de este trabajo es determinar la diferencia de incidencia de enterocolitis necrotizante asociada a transfusión en recién nacidos pretérmino con y sin implementación del protocolo de ayuno peritransfusional.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo. Los datos se extrajeron de las historias clínicas de los recién nacidos ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales de la Fundación Valle del Lili, que recibieron una o más transfusiones de glóbulos rojos entre julio de 2015 a octubre de 2016.

Se define ECN como la necrosis por coagulación e inflamación del intestino del lactante. Las zonas más afectadas son íleon y colon proximal.⁽¹⁰⁾ El diagnóstico y severidad de ECN se realizó de acuerdo con la clasificación de *Bell*⁽²⁾ que consiste en: a) etapa I: sospecha. b) etapa II: enfermedad definida (signos radiológicos positivos) y c) etapa III: enfermedad avanzada: shock séptico y neumoperitoneo.^(3,11)

El protocolo de ayuno peritransfusional (Fig. 1) se aplicó en la unidad de cuidados intensivos de recién nacidos, a partir de febrero de 2016 hasta octubre de 2016. Durante el ayuno, se reemplaza los requerimientos nutricionales con nutrición parenteral o líquidos endovenosos ajustados a la demanda clínica del recién nacido. Como en todas las transfusiones el paciente requiere monitoreo continuo.



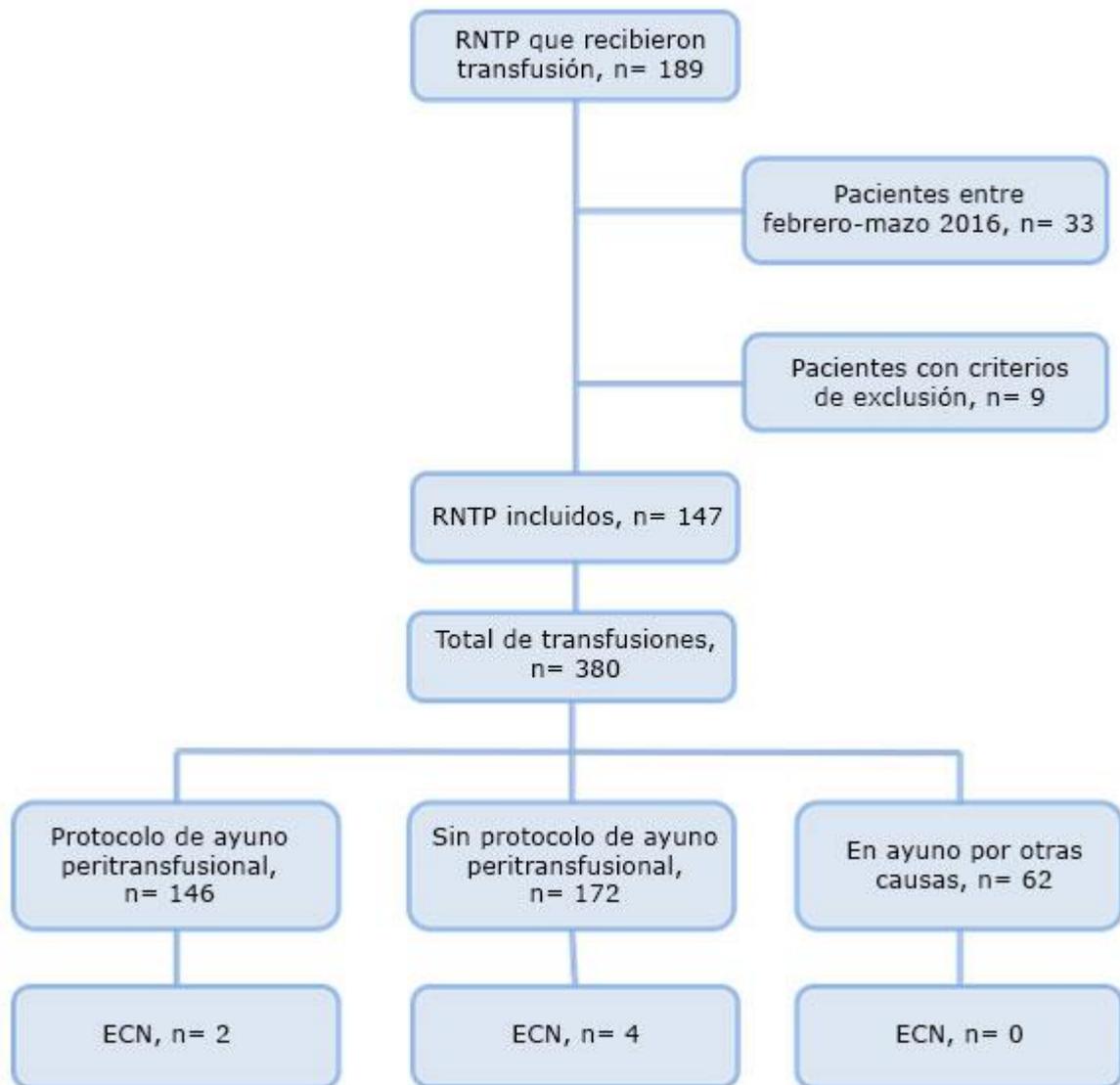
Fig. 1 - Protocolo de ayuno peritransfusional instaurado en la Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

Se incluyeron todos los recién nacidos menores de 37 semanas de edad gestacional que fueron transfundidos con unidad de glóbulos rojos al menos una vez durante su estancia hospitalaria. Se excluyeron los recién nacidos con malformaciones congénitas severas, malformaciones del tracto gastrointestinal, transfusiones con cualquier hemoderivado diferente a glóbulos rojos, diagnóstico o sospecha de ECN previo a la transfusión de glóbulos rojos o presentación clínica de ECN más allá de 48 horas posterior a la transfusión. Aunque el protocolo se implementó en la unidad de cuidados intensivos de recién nacidos a partir de febrero de 2016, se excluyeron los recién nacidos transfundidos entre febrero y marzo de 2016 con la finalidad de disminuir sesgos generados por la curva de aprendizaje para la implementación del protocolo. Se reunieron variables demográficas y clínicas del recién nacido en el momento de su nacimiento, número de transfusiones, variables de laboratorio, tipo de alimentación, presencia de ductus arterioso persistente; se tomó como desenlace la presencia de ECN dentro de las 48 horas posteriores a la transfusión recibida y desenlaces clínicos al momento del egreso. Se tomó cada transfusión como evento independiente para generar un episodio distinto de ECN. Se revisó la base de datos generada para detectar valores extremos y extraños. Una vez depurada y verificada la información, se realizó el análisis descriptivo de dicha base de datos. Las variables continuas tuvieron una distribución no gaussiana, por tanto, se expresaron con medianas y percentiles 5 y 95 (p5 - p95). Las variables categóricas se expresaron con frecuencias y porcentajes. Dada la baja incidencia de casos, se describieron las características de cada uno de los casos que cursaron con ECN de forma individual. La incidencia acumulada de ECN se estimó como el número de casos sobre el total de sujetos en riesgo. Para el análisis de las variables se utilizó el programa R Studio®.

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 147 pacientes y 380 transfusiones de glóbulos rojos (Fig. 2). Se determinó conformar estos grupos con aquellos del periodo Julio de 2015 a febrero de 2016 para constituir el primer grupo, luego de febrero de 2016 hasta octubre de 2016 el segundo grupo y el tercer grupo en cualquier momento de julio de 2015 a octubre de

2016 en ayuno por cualquier causa que no correspondía al ayuno peritransfusional. Las características clínicas y demográficas se presentan en la tabla 1.



RNTP: recién nacidos prematuros.

Fig. 2 - Diagrama de flujo de la selección de pacientes de la muestra.

Tabla 1 - Características de la muestra en función de ayuno previo a la transfusión (n = 147)

Característica	Total (N=147)	Sin ayuno (n= 64)	Ayuno (n=83)
Sexo: n (%)			
Femenino	63 (42,8)	21 (32,8)	42 (50,6)
Masculino	84 (57,2)	43 (67,2)	41 (49,4)
Edad gestacional: semanas			
Mediana p5 - p95)	28,0 (25,0-34,0)	28,5 (25,0-34,0)	28,0 (25-34,0)
Peso al nacer: gramos			
Mediana (p5 - p95)	1052,0 (616,0-1947)	1129,5 (545-1680)	1000 (659-1947)
Distribución: n (%)			
Bajo para la edad	25 (17,0)	10 (15,6)	15 (18,1)
Adecuado para la edad	121 (82,3)	54 (84,4)	67 (80,7)
Grande para la edad	1 (0,7)	0 (0,0)	1 (1,2)
Tipo de gestación: n (%)			
Único	39 (26,5)	45 (70,3)	63 (75,9)
Múltiple	108 (73,5)	19 (29,7)	20 (24,1)
Tipo de parto: n (%)			
Vaginal	93 (63,3)	27 (42,2)	27 (32,5)
Cesárea	54 (36,7)	37 (57,8)	56 (67,5)
Apgar: mediana (p5-p95)			
Minuto 1	7,0 (2,0-9,0)	7,0 (3,0-9,0)	7,0 (1,0-8,0)
Minuto 5	8,0 (5,0-10,0)	8,0 (6,0-10,0)	8,0 (5,0-9,5)
Ductus arterioso persistente			
Sí	39 (26,6)	15 (23,4)	24 (28,9)
No	108 (73,4)	49 (76,6)	59 (71,1)
Número de transfusiones			
Mediana (p5 - p95)	2,0 (1,0-7,0)	1,0 (1,0-6,0)	2,0 (1,0-7,0)

La mediana de hematocrito en la primera transfusión para todos los grupos fue de 28 %.

Se detectaron 7 casos que cumplían las condiciones para ser considerados como ECNAT, Las características de los pacientes, así como el grupo de intervención al que pertenecían se presentan en la tabla 2.

Tabla 2 - Características de neonatos con diagnóstico de enterocolitis necrotizante 48 horas posteriores a transfusión (n = 7)

Característica	Neonatos							Total
	1	2	3	4	5	6	7	
Intervención								
Alimentación	+	-	+	+	+	-	-	4
Protocolo de ayuno	-	+	-	-	-	+	+	3
Ayuno por otra causa	-	-	-	-	-	-	-	0
Sexo								
Femenino	-	+	-	-	+	-	+	3
Masculino	+	-	+	+	-	+	-	4
Edad gestacional: semanas	27	29	29	27	32	26	28	28 (26-32)*
Peso al nacer: gramos	857	937	1084	1152	1218	845	1038	1038 (845-1218)*
Tipo de gestación								
Único	+	+	+	+	-	+	-	5
Múltiple	-	-	-	-	+	-	+	2
Modo del parto								
Vaginal	+	-	-	+	+	+	+	5
Cesárea	-	+	+	-	-	-	-	2
Apgar								
Minuto 1	4	7	9	7	8	7	7	7 (4-9)*
Minuto 5	6	8	10	8	9	8	8	8 (6-10)*
Ductus arterioso: persistente	-	-	-	+	-	-	-	1
No, de transfusión	1	1	1	1	1	2	5	1 (1-5)*
Hemoglobina pretransfusión: g/dl	8,3	8,7	9,6	10,8	9,0	7,7	9,0	9,0 (7,7-10,8)*
Hematocrito pretransfusión: %	24	25	27	29	24	23	27	25 (23-9)*
Severidad ECN								
II	-	-	+	+	-	-	-	2
III	+	+	-	-	+	+	+	5
Edad de presentación ECN: días de nacido	8	19	21	12	12	28	58	19 (8-58)*
Catéter umbilical	+	+	-	-	-	-	-	2
Cirugía	+	+	-	-	+	+	+	5
Soporte ventilatorio	+	-	+	+	-	+	-	5
No invasivo	-	-	+	+	-	+	-	3
Invasivo	+	-	-	-	-	-	+	2

*Mediana (p5 – p95).

La incidencia acumulada global de ECN fue de 4,7 % (IC95%: 2,3–9,4), En el grupo con protocolo la incidencia acumulada fue de 3,6 % (IC95%: 1,2–10,0) mientras que la incidencia acumulada en el grupo sin protocolo fue 6,3 % (IC95%: 2,5–15,0),

La tasa de incidencia de ECN asociada a transfusión es 18 por cada 1000 personas-transfusión (IC95%: 7-37 x 1000); en pacientes con protocolo fue de 12 por cada 1000 personas-

transfusión (IC95%: 2-37 x 1000) y en el grupo sin protocolo fue de 28 por cada 1000 personas-transfusión (IC95 % 7-73 x 1000).

Discusión

Este estudio fue de tipo observacional retrospectivo, en el que se encontró una respuesta favorable en los prematuros extremos que fueron sometidos a ayuno peritransfusional, como estrategia preventiva en el desarrollo de ECN, dado que la incidencia acumulada fue de 3,6 % en el grupo que fue sometido a protocolo, en cambio el grupo que no fue expuesto al protocolo tuvo una incidencia acumulada del 6,3 %.

Es importante describir que la prematurez, el peso al nacer, la alimentación con fórmula y la disbiosis intestinal son variables altamente influyentes a la hora de pensar en ECN⁽²⁾ con una ocurrencia entre el 2-9 % en los recién nacidos en países desarrollados.

Si bien es una entidad multifactorial, las transfusiones sanguíneas son un factor de riesgo relevante para su desarrollo.^(5,6) No obstante, esta información sigue siendo controversial debido a la limitación que se tiene por el número de pacientes que presentan los estudios en la actualidad, Esta asociación la describió *Mc Grady* por primera vez, quien informó un brote de 33 casos en una única unidad de cuidados intensivos de recién nacidos en un período de 3 meses, en 1987, con una asociación altamente significativa, con (OR: 15,1; IC95%: 2,5-92,5) de ECN luego de la transfusión en pacientes bajo peso al nacer.⁽¹²⁾

En este orden de ideas, se han propuesto estudios en aras de confirmar esta asociación, por consiguiente, en un metaanálisis realizado en 2012,⁽¹³⁾ se concluye que la exposición reciente a transfusiones de glóbulos rojos estaba asociada a ECN en recién nacidos, como también, estos pacientes presentaron mayor riesgo de mortalidad,⁽¹³⁾ sin embargo, algunos estudios realizados posteriormente no han logrado encontrar la asociación significativa.

Adicionalmente, se realizó un metaanálisis en el 2017, donde se tomaron 17 estudios observacionales en los cuales no se demuestra la asociación entre transfusiones de glóbulos rojos y un mayor riesgo de NEC (OR: 0,96; IC95%: 0,53-1,71; $p= 0,88$), sin embargo, concluye que es necesario mayor evidencia en el tema.^(1,15,16) Un estudio de cohorte prospectivo observacional multicéntrico realizado en 2016 donde su objetivo era la comparación entre las transfusiones de glóbulos rojos, anemia severa y ECN concluye que, en

recién nacidos de muy bajo peso al nacer, la anemia *per se* y no la transfusión establece un factor de riesgo mayor para el desarrollo de ECN.⁽¹⁷⁾

Por otra parte, pocos estudios se han realizado que comparen la incidencia antes y después de la implementación de un protocolo de ayuno peritransfusional. En el estudio realizado por *El-Dib*⁽¹⁸⁾ que incluyó 747 pacientes con peso menor a 2500 gramos, se determinó la incidencia de ECN antes y después de la implementación de un protocolo de ayuno, sin embargo, no se evaluaron los casos de ECNAT sino los casos totales de ECN.

Otro estudio⁽¹⁹⁾ incluyó 1380 pacientes con peso menor a 1500 gramos a quienes aplicaron un protocolo de ayuno similar al presentado en este trabajo: Los autores⁽¹⁹⁾ informaron 8 casos de ECNAT asociada a transfusión (5 en el grupo sin protocolo *versus* 3 en el grupo con protocolo) durante un periodo de estudio de 8 años. De igual forma, se ha descrito una incidencia de ENC postransfusión entre 20-35 %, relacionada con ECN tipo III.⁽⁷⁾ En nuestro estudio se detectaron 7 casos en un periodo de estudio de 14 meses y una incidencia acumulada de 4,7 % (IC95%: 2,3 %-9,4 %).

Otros autores⁽²⁾ describen que los pacientes que presentaron el evento tenían un menor peso al nacer y requirieron más frecuentemente intervención quirúrgica. En nuestro estudio la edad gestacional promedio fue 28 semanas, con un peso al nacer promedio de 1038 gramos.

Durante la estancia hospitalaria, 42,1 % de los pacientes recibieron solo una transfusión de glóbulos rojos y solo en un paciente con ECN se realizaron 4 transfusiones, no obstante, ningún paciente presentó más de 1 evento de ECN. No se encontró asociación entre las concentraciones más bajas de hemoglobina y la aparición de la enfermedad. Dentro de los pacientes que presentaron ECNAT, 71 % se clasificaron por los criterios de *Bell*, como enfermedad avanzada con requerimiento de proceder quirúrgico, lo que se relaciona en sentido positivo con los hallazgos en la literatura.^(20,21)

Aunque, no se pudo demostrar por métodos estadísticos que existió una disminución significativa en la incidencia de ECNAT asociada a transfusiones, con la implementación del protocolo de ayuno, existe una tendencia a presentarse menos eventos y de menor gravedad clínica posterior a la implementación del protocolo.

Los beneficios de implementar el protocolo en recién nacidos prematuros parece que sobrepasan sus riesgos. Es de vital importancia aclarar que para implementar el protocolo de

ayuno peritransfusional en otras unidades de cuidado intensivo neonatal, se requiere entrenamiento y sensibilidad para ponerlo en práctica,

Este estudio presentó varias limitaciones, la primera, todas las correspondientes a su naturaleza retrospectiva, la segunda, el evento de ECNAT es un evento poco frecuente, por lo que el tamaño de muestra fue insuficiente para lograr establecer una asociación significativa. Como fortaleza, los datos se recolectaron por tres investigadores, corroborada la información por otros dos investigadores de manera independiente y las incongruencias las evaluó el investigador principal; con este proceder, se garantizó la calidad de los datos,

Finalmente se concluye que la implementación del protocolo de ayuno peritransfusional podría disminuir la incidencia y gravedad de la enterocolitis necrotizante asociada a transfusión, Se requieren estudios prospectivos para establecer la relación entre la alimentación enteral durante la transfusión y la enterocolitis necrotizante ECN,

Agradecimientos

Al Servicio de Neonatología de la Fundación Valle del Lili por su contribución en la búsqueda de los pacientes, Al centro de Investigaciones Clínicas de la Fundación Valle del Lili, por su apoyo en la metodología del estudio,

Referencias bibliográficas

1. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al, Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories, J Pediatr Surg, 2009 [acceso 06/05/2018];44(6):1072–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19524719>
2. Alganabi M. Lee C. Bindi E. Li B. Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. F1000Res. 2019 [acceso 14/08/2019];8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30740215>
3. Demestre Guasch FRT. Enterocolitis necrosante. Protoc Diagnóstico Ter la AEP Neonatol. 2008 [acceso 12/08/2019];6. Disponible en: www.aeped.es/protocolos/
4. Torres J. Espinosa LL. García ÁM. Mideros AM. Usubillaga E. Características de recién nacidos con enterocolitis necrotizante en un hospital universitario de tercer nivel en Colombia.

- Colomb Med. 2011 [acceso 09/10/2018];2(4):468–75. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-95342011000400007&script=sci_abstract&tlng=en
5. Paul DA. Mackley A. Novitsky A. Zhao Y. Brooks A. Locke RG. Increased Odds of Necrotizing Enterocolitis After Transfusion of Red Blood Cells in Premature Infants. *Pediatrics*. 2011 [acceso 07/05/2018];127(4):635–41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21402638>
6. Stritzke AI. Smyth J. Synnes A. Lee SK. Shah PS. Transfusion-associated necrotising enterocolitis in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 [acceso 07/05/2018];98(1):F10–4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22447991>
7. Gephart SM. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis: evidence and uncertainty. *Adv Neonatal Care*. 2012 [acceso 12/08/2019];2(4):232–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22864004>
8. Marin T. Moore J. Kosmetatos N. Roback JD. Weiss P. Higgins M. *et al*. Red blood cell transfusion-related necrotizing enterocolitis in very-low-birthweight infants: a near-infrared spectroscopy investigation. *Transfusion*. 2013 [acceso 12/08/2019];53(11):2650–8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23480548>
9. Dani C. Poggi C. Gozzini E. Leonardi V. Sereni A. Abbate R. *et al*. Red blood cell transfusions can induce proinflammatory cytokines in preterm infants. *Transfusion*. 2017 [acceso 12/08/2019];57(5):1304–10. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28295397>
10. Fernández Jiménez I. De las Cuevas Terán I. Protocolos de Neonatología. Enterocolitis necrotizante neonatal. *Bol Pediatr*. 2006 [acceso 12/08/2019];46. Disponible en: https://www.sccalp.org/boletin/46_sup11/BolPediatr2006_46_sup11_172-178.pdf
11. Gasque-Góngora JJ. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. *Rev Mex Pediatr* 2015; 82(5):175-185. [acceso 14/08/2019];82. Disponible en: www.medigraphic.org.mx
12. McGrady GA. Rettig PJ. Istre GR. Jason JM. Holman RC. Evati BL. An outbreak of necrotizing enterocolitis. Association with transfusions of packed red blood cells. *Am J Epidemiol*. 1987 [acceso 12/08/2019];126(6):1165–72. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3687923>

13. Mohamed A. Shah PS. Transfusion Associated Necrotizing Enterocolitis: A Meta-analysis of Observational Data. *Pediatrics*. 2012;129(3):529–40.
14. Wallenstein MB. Arain YH. Birnie KL. Andrews J. Palma JP. Benitz WE. *et al*. Red Blood Cell Transfusion Is Not Associated with Necrotizing Enterocolitis: A Review of Consecutive Transfusions in a Tertiary Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediatr*. 2014 [cited 2019 Aug 12];165(4):678–82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25039042>
15. Garg P. Pinotti R. Lal CV. Salas AA. Transfusion-associated necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated meta-analysis of observational data. *J Perinat Med*. 2018 [acceso 12/08/2019];46(6):677–85. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29176013>
16. Sharma R. Kraemer DF. Torrazza RM. Mai V. Neu J. Shuster JJ. *et al*. Packed red blood cell transfusion is not associated with increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Perinatol*. 2014 [acceso 12/08/2019];34(11):858–62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144159>
17. Patel RM. Knezevic A. Shenvi N. Hinkes M. Keene S. Roback JD. *et al*. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA*. 2016 [acceso 12/08/2019];315(9):889. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26934258>
18. 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 [acceso 12/08/2019];31(3):183–7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252964>
19. De Rienzo C. Smith PB. Tanaka D. Bandarenko N. Campbell ML. Herman A. *et al*. Feeding practices and other risk factors for developing transfusion-associated necrotizing enterocolitis. *Early Hum Dev*. 2014 [acceso 12/08/2019];90(5):237–40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24598173>
20. Sharma R. Tepas JJ. Hudak ML. Wludyka PS. Mollitt DL. Garrison RD. *et al*. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2005 [acceso 12/08/2019];40(2):371–6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15750931>
21. Cikrit D. Mastandrea J. West KW. Schreiner RL. Grosfeld JL. Necrotizing enterocolitis: factors affecting mortality in 101 surgical cases. *Surgery*. 1984;96(4):648–55.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Contribución de los autores

Mónica Ramírez Ramírez: investigación.

Ana Gabriela Cabezas: curación de datos, investigación.

Alejandra Pérez Campuzano: curación de datos, investigación.

Laura Torres-Canchala: investigación, metodología, validación, análisis formal, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición

Martin Alonso Cañón Muñoz: análisis formal.

Brenda Marcela Coll-Tello: visualización, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.

Martha Lucía Jaramillo Salazar: conceptualización, adquisición de fondos, investigación, administración del proyecto.

Financiación

Recursos propios.