

Relación entre la transfusión de concentrado de hematíes y la gravedad de la enterocolitis necrotizante en prematuros

M. Couselo, M. Aguar, V. Ibáñez, L. Mangas, C. García-Sala

Hospital La Fe. Valencia.

RESUMEN

Objetivo. Se ha propuesto que las transfusiones de concentrado de hematíes (TCH) determinan formas de enterocolitis necrotizante (ECN) más severas. Se pretende investigar si las ECN con antecedente de TCH alcanzan una mayor gravedad.

Material y métodos. En un estudio retrospectivo de prematuros con ECN se consideraron dos grupos: con antecedente de TCH (grupo TR) y sin antecedente de TCH (grupo No-TR). Se consideraron como resultados principales la gravedad de la ECN, determinada según el estadio de Bell (EB) mayor durante el transcurso de la enfermedad, si fue necesario realizar tratamiento quirúrgico y la mortalidad. Posteriormente se analizaron por separado aquellos pacientes que habían recibido la TCH en las 48 h previas al inicio de los síntomas. Al comparar los grupos se utilizó la prueba exacta de Fisher o la de Chi cuadrado para el EB, el tratamiento quirúrgico, la mortalidad y las variables cualitativas y la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas.

Resultados. Se incluyeron 46 pacientes (28 en el grupo TR y 18 en el No-TR). En el grupo TR 20/28 alcanzaron un EB II; 8/28 un EB III, 10 fueron operados y se produjeron 7 muertes. En el grupo No-TR 14/18 presentaron un EB II; 4/18 un EB III, 3 pacientes necesitaron tratamiento quirúrgico y hubo 1 *exitus*. No se encontró relación entre la TCH y el EB ($p=0,39$) ni entre la TCH y la cirugía ($RR=2,7$; IC 95%: 0,64-11,97; $p=0,19$) o la mortalidad ($RR=4,5$; IC 95%: 0,6-36,6; $p=0,09$). En los 6 pacientes que fueron transfundidos 48 horas antes de la sintomatología se produjeron 3 EB II y 3 EB III, 4 fueron intervenidos y 2 murieron. En este subgrupo solamente se encontraron diferencias significativas frente al resto de la muestra en la necesidad de tratamiento quirúrgico: los pacientes transfundidos 48 horas antes del inicio de la ECN presentaban un riesgo mayor de tratamiento quirúrgico ($RR=2,6$; IC 95%: 1,2-5,1; $p=0,045$), pero no eran distintos en el estadio de Bell o la mortalidad.

Conclusiones. Estos resultados no apoyan de forma clara la hipótesis de una posible relación entre el antecedente de TCH y la gravedad de la ECN.

PALABRAS CLAVE: Enterocolitis necrotizante; Transfusión de sangre; Factores de riesgo; Pronóstico.

Correspondencia: Miguel Couselo Jerez. Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital La Fe. Bulevar Sur s/n. 46026 Valencia.
E-mail: miguelcjerez@hotmail.com

Este trabajo ha sido presentado en su totalidad en el L Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. Barcelona 2011

Recibido: Junio 2011

Aceptado: Agosto 2011

RELATION BETWEEN PACKED RED BLOOD CELL TRANSFUSION AND SEVERITY OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN PREMATURE INFANTS

ABSTRACT

Objective. It has been proposed recently that red blood cell transfusions (RBCT) might increase severity in infants with necrotizing enterocolitis (NEC). We intend to study if patients who have received red blood transfusions before the onset of NEC develop more severe forms of this entity.

Methods. A retrospective study was carried out including pretermatures with NEC. Two groups were considered: with previous RBCT (TR) and without previous RBCT (No-TR). The main outcomes of the study were severity of NEC, according to the Bell stage (BS), surgical treatment and mortality. Patients who were treated with RBCT 48 hours prior to the onset of NEC symptoms were analysed separately afterwards. Comparison of groups was made with the Fisher test or the Chi square test for the BS, surgery, mortality and nominal variables; the U Mann-Whitney test was used for numeric variables.

Results. Forty-six patients were included for the investigation (28 in TR and 18 in No-TR). In the TR Group 20/28 neonates reached a BS II; 8/28 BS III; 10 were operated on and there were 7 deaths. In the No-TR group 14/18 patients were classified as EB II; 4/18 as BS III, 3 patients needed surgery and 1 died. No relation was found between RBCT and BS ($p=0,39$), RBCT and surgery ($RR=2,7$; CI 95%: 0,64-11,97; $p=0,19$), or RBCT and mortality ($RR=4,5$; CI 95%: 0,6-36,6; $p=0,09$). In those patients who received a RBCT 48 hours before the initial symptoms there were 3 EB II and 3 EB III; 4 infants required surgical treatment and there were 2 *exitus*. Comparing this subgroup and the rest of the sample there were only significant differences in the need of surgical treatment: patients who received a RBCT 48 hours before the onset of NEC were at an increased risk for surgery of 2.6 (CI 95%: 1.2-5.1; $p=0,045$) but there were not different when surgical treatment and mortality were considered.

Conclusions. These results do not support clearly the hypothesis that there is a relation between previous treatment with RBCT and the severity of NEC.

KEY WORDS: Necrotizing enterocolitis; Blood transfusion; Risk factors; Prognosis.

INTRODUCCIÓN

Se considera que, aunque dependiendo de las diferentes pautas y regímenes para realizar una transfusión de sangre, en

torno al 50% de los neonatos de bajo o muy bajo peso requiere al menos una transfusión de concentrado de hematíes (TCH) durante su ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN)⁽¹⁾. La enterocolitis necrotizante afecta al 5-7% de recién nacidos pretérmino y con bajo peso⁽²⁾; la mayoría de estos pacientes prematuros necesitan atención especial en una UCIN y medidas terapéuticas específicas entre las que se encuentran las transfusiones de sangre. La posible asociación entre la transfusión de concentrado de hematíes y la enterocolitis necrotizante fue descrita por primera vez en el año 1987 por McGrady, en un grupo de 33 neonatos⁽³⁾. Debido a que el grupo de pacientes afectados formaba parte de un brote epidémico de ECN, la teoría de la transfusión como factor de riesgo de la ECN no ha cobrado relevancia hasta los últimos años. Recientemente, diferentes estudios han obtenido resultados que indican que las TCH pueden tener una relación causal con el desarrollo de ECN, especialmente en aquellos casos en que la enfermedad es de aparición tardía⁽⁴⁻⁶⁾.

Blau utilizó en 2011 el término TRAGI (*Transfusion Related Acute Gastrointestinal Injury*) para referirse al mecanismo mediante el cual se produce un daño intestinal como consecuencia de haber recibido una transfusión sanguínea⁽⁷⁾. Este acrónimo tiene su origen en uno previo, TRALI (*Transfusion Related Acute Lung Injury* o lesión pulmonar aguda producida por transfusión), que se refiere a un síndrome clínico caracterizado por insuficiencia pulmonar aguda y edema pulmonar no cardiogénico durante o después de recibir tratamiento con hemoderivados, y que es una de las complicaciones de importancia creciente de las transfusiones sanguíneas⁽⁸⁾. La fisiopatología más aceptada de este síndrome propone dos pasos: una primera activación de los neutrófilos del paciente que recibe la transfusión (por sepsis, estrés...), y una respuesta de los mismos frente a antígenos extraños presentes en el producto transfundido; posteriormente se desarrollaría una respuesta inflamatoria que se ampliaría mediante mecanismos de *feed-back*⁽⁸⁾. Según Blau, esta respuesta provocaría daños importantes en la mucosa intestinal de los recién nacidos de bajo peso debido, por una parte, a la inmadurez de la misma y, por otra, a las exposiciones recientes a la flora intestinal y a los nutrientes administrados por vía oral con sus correspondientes antígenos⁽⁷⁾.

Diferentes autores han indicado que la terapia con hemoderivados que precede a la instauración de la ECN provoca, además, una mayor morbilidad en el transcurso de la enfermedad, que alcanzaría fases más evolucionadas^(5,9,10). Se ha postulado la existencia de una forma de "ECN fulminante" que podría derivarse de una transfusión sanguínea. El objetivo de este trabajo es estudiar si las transfusiones de concentrado de hematíes realizadas antes del desarrollo de ECN determinan una mayor gravedad en el curso de la enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron retrospectivamente los pacientes diagnosticados de ECN en nuestro Hospital durante el período del 1 de enero de 2005 hasta el 30 de junio de 2010.

Fueron seleccionados aquellos pacientes con ECN confirmada, esto es, con hallazgos radiográficos o ecográficos de neumatosis o gas portal junto con un cuadro clínico compatible, o comprobación de la afectación intestinal durante una intervención quirúrgica. No se consideraron los pacientes con perforación intestinal aislada ni aquellos con clínica sugestiva de ECN pero sin confirmación (correspondientes a los estadios I de Bell). Se incluyeron únicamente los pacientes de edad gestacional ≤ 34 semanas, ya que esta es la edad más comúnmente aceptada en los estudios previos para considerar las TCH como posible factor de riesgo de ECN^(4,5,7). Fueron excluidos aquellos neonatos con malformaciones cardíacas congénitas para evitar el posible factor de confusión derivado de que estos pacientes pudieran encontrarse en una situación de hipoxia o bajo gasto cardíaco basal. Se recogieron las siguientes variables para cada paciente: edad gestacional, peso, apgar al primer minuto de vida, hematocrito y edad en el momento del diagnóstico, antecedente de TCH y sus características, evolución clínica de la enfermedad, cirugía, otros tratamientos asociados y mortalidad. Para registrar la severidad de la enfermedad se utilizó el estadiaje de Bell modificado⁽¹¹⁾.

Se analizó el intervalo de tiempo transcurrido desde la transfusión hasta el inicio de los síntomas de ECN, considerando éste como el momento de la primera valoración por parte de un médico de aquellos síntomas que formaron parte del cuadro finalmente confirmado como ECN. La sangre transfundida fue obtenida y depurada siguiendo el protocolo del hospital: tratamiento de irradiación, leucorreducción y conservación con SAG-manitol a una temperatura entre 1 y 5 °C.

Para realizar el estudio se consideraron 2 grupos: los pacientes que, previamente al desarrollo de ECN habían recibido al menos una transfusión de concentrado de hematíes (grupo TR) y los neonatos que no recibieron ninguna transfusión antes de presentar ECN (grupo No-TR). Dentro de TR se consideró un subgrupo de pacientes que habían recibido la TCH en las 48 horas inmediatamente anteriores al primer síntoma de ECN (TR48) ya que, según los trabajos previos, dentro de este intervalo de tiempo deben aparecer los síntomas de la TRALI y los de la ECN asociada a transfusión^(4-8,10). Se realizó una comparación de los grupos mediante métodos no-paramétricos, utilizando la prueba de Mann Whitney en el caso de las variables continuas y la prueba exacta de Fisher o la prueba del Chi-cuadrado en el de las categóricas. Para analizar la variable tiempo se calculó la función de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Durante el período de estudio se diagnosticaron 55 pacientes de ECN, pero 9 pacientes con cardiopatías cianógenas no cumplieron los criterios establecidos para formar parte de la investigación y no fueron incluidos. Previamente al diag-

Tabla I Características de la muestra

	Grupo TR n = 28	Grupo No-TR n = 18	p-valor
Peso (g)	803 (667-1.022,5)	1.567,5 (1.025-2.272,5)	p< 0,05
Edad gestacional (semanas)	26 (25-28)	30 (29-33)	p< 0,05
Apgar 1 minuto	5 (3-7)	7 (6-9)	p= 0,22
Volumen transfundido (ml)	29 (16-60)	-	-
Edad al diagnóstico (días)	30 (17-40)	7,5 (4-15)	p< 0,05
Hematocrito al diagnóstico (%)	33,9 (27-39)	40,2 (33,5-45,1)	p< 0,05
Necesidad de ventilación	21 (75%)	4 (22,2%)	p< 0,05
Necesidad de inotropos	14 (50%)	2 (11%)	p< 0,05
Alimentación con leche materna	14 (50%)	8 (44%)	p= 0,71

Grupo TR: pacientes con transfusión de concentrado de hemáties antes del diagnóstico de ECN; grupo No-TR: pacientes que no recibieron transfusión de concentrado de hemáties antes del diagnóstico de ECN; mediana (p25-p75); n (%).

nóstico de ECN, 28 (60,9%) neonatos recibieron tratamiento mediante TCH y 18 (39,1%) no (Tabla I).

En el grupo de 28 pacientes de TR, 20 alcanzaron un estadio de Bell II (IIa= 10; IIb= 10) y 8 un estadio III (IIIa= 5; IIIb= 3); diez de ellos precisaron tratamiento quirúrgico (35%), que consistió en una laparotomía exploradora con resección del intestino necrosado más anastomosis primaria o derivación proximal; se produjeron 7 muertes (25%). El grupo No-TR (18 pacientes) presentó 14 pacientes con estadio II de Bell (IIa= 11; IIb= 3) y 4 pacientes con estadio III (IIIa= 3; IIIb= 1). Se realizó cirugía (laparotomía) en 3 niños (17%) y hubo 1 muerte (5%). No se encontraron diferencias significativas en el estadio de Bell máximo de aquellos neonatos que habían recibido una transfusión de sangre previa al inicio de la enfermedad y en los que no la precisaron (p= 0,39). Al analizar el resultado cirugía se observó un aumento de riesgo no estadísticamente significativo en el grupo de pacientes con transfusión de sangre previa (RR= 2,7; IC 95%: 0,64-11,97; p= 0,19). De forma

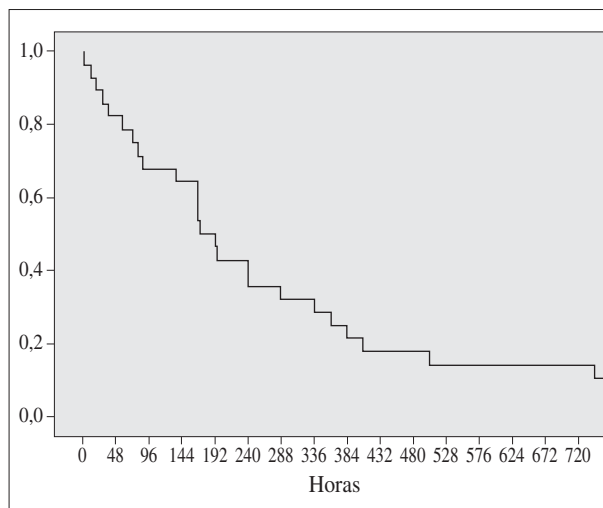


Figura 1. Tiempo transcurrido entre la transfusión de concentrado de hemáties y la aparición de síntomas de ECN. Mediana: 170; rango: 0-1788.

análoga, se halló una mayor mortalidad en el grupo TR pero sin alcanzar la significación estadística (RR= 4,5; IC 95%: 0,6-36,6; p= 0,09) (Tabla II).

En el grupo TR, la mediana de tiempo transcurrido entre la última transfusión de sangre y los primeros síntomas fue de 170 horas (Fig. 1).

En 6 ocasiones (21,4%), la TCH se realizó en las 48 horas previas al inicio de la enfermedad. Las características del subgrupo TR48 se resumen en la tabla III.

Tres de estos pacientes presentaron síntomas correspondientes al estadio IIb de Bell, 2 se clasificaron como Bell IIIa y 1 como Bell IIIb; 4 de ellos (66,6%) necesitaron tratamiento quirúrgico y hubo 2 *exitus* (33,3%) en este subgrupo. De los 40 pacientes que no recibieron una transfusión inmediatamente antes de la ECN, 21 se clasificaron como Bell IIa, 10 como Bell IIb, 6 como Bell IIIa y 3 como Bell IIIb; 9 fueron operados (22,5%) y 6 murieron (28,6%). Al comparar los 6 pacientes TR48 con el resto de la muestra se encontró un aumento significativo del riesgo de precisar tratamiento quirúrgico en los pacientes de este subgrupo: la transfusión de sangre en las 48 horas anteriores al desarrollo de la ECN multiplicó el riesgo de cirugía por 2,6 (IC 95%: 1,2-5,1; p= 0,045). No se encontraron diferencias en el estadio de Bell (Chi²= 7,06; p= 0,07) ni en la mortalidad (RR= 2,2; IC 95%: 0,58-8,6) (Tabla IV).

Tabla II Resultados de los pacientes con transfusión de concentrado de hemáties en algún momento antes del diagnóstico de ECN

Transfusión	Bell IIa	Bell IIb	Bell IIIa	Bell IIIb	Cirugía	Exitus
SÍ n = 28	10 (35,6%)	10 (35,6%)	5 (17,8%)	3 (11%)	10 (35,6%)	7 (25%)
NO n = 18	11(61,1%)	3(16,7%)	3(16,7%)	1(5,5%)	3 (16,7%)	1 (5,5%)
	p= 0,39				p= 0,19	p= 0,09

Tabla III Características de los pacientes que recibieron una transfusión de concentrado de hematíes 48 h antes del inicio de los síntomas de ECN

Peso (g)	710 (632-1037)
Edad gestacional (semanas)	26 (24-28,5)
Apgar 1 minuto	5 (2-6)
Edad al diagnóstico (días)	15 (7,5-24,8)
<i>Mediana (p25-p75).</i>	

DISCUSIÓN

Las transfusiones de concentrado de hematíes son una práctica común en las UCIN ya que se utilizan en el tratamiento de patologías como la anemia del prematuro, hemorragia intraventricular, sepsis o dificultad respiratoria^(1,12). Numerosos pacientes con ECN han recibido previamente una transfusión o la reciben durante el transcurso de la enfermedad. Ante los hallazgos de una mayor incidencia de ECN en el grupo de pacientes transfundidos se ha planteado la hipótesis de una posible relación causal entre las TCH y ciertos casos de ECN⁽⁴⁻⁶⁾. Un posible incremento de la gravedad de las ECN asociadas a TCH fue descrito por Mally, quien estudió dos cohortes de recién nacidos con ECN: una que había recibido tratamiento mediante concentrado de hematíes horas antes de instaurarse la enfermedad y otra que no; el 35% de los transfundidos presentaron aire libre intraperitoneal y el 50% murieron⁽¹⁰⁾. Estos resultados son levemente diferentes a los del presente estudio, que muestra en el grupo TR48 un 50% de pacientes que alcanzaron el estadio III de Bell y un 33,3% de *exitus*. Otro trabajo de Christensen, que también propone las TCH como mecanismo agravante de las ECN, observó que el 35% de pacientes con ECN que requirió tratamiento quirúrgico tenía el antecedente de TCH en las 48 horas anteriores; la mortalidad en su grupo de transfundidos fue del 40%⁽⁵⁾. En el subgrupo de pacientes TR48 la mortalidad fue ligeramente menor (33,3%) y los porcentajes de tratamiento quirúrgico se aproximaron a los de la muestra de Christensen, con 4/13 de pacientes (30,7%) con cirugía que habían recibido TCH en el intervalo de tiempo de dos días previos al inicio de la enfermedad. La variable cirugía es, de hecho, la única en la que se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con ECN transfundidos 48 h antes de los síntomas; sin embargo, no se han encontrado

diferencias estadísticamente significativas en la gravedad o la mortalidad de la ECN que se pudiesen relacionar con las TCH.

El tiempo transcurrido desde la TCH hasta el inicio de la enfermedad es otra de las variables de interés en los trabajos previos. En esta investigación se observó que el 75% de los pacientes del grupo TR recibieron una transfusión entre 72 y 360 horas antes de que comenzasen los síntomas de ECN; solamente 6 (13%) de los afectados por ECN de esta serie fueron tratados con TCH en las 48 horas inmediatamente anteriores a las primeras manifestaciones. Este porcentaje es menor al presentado por Blau (25% de su muestra de 36 neonatos con ECN), y está bastante alejado del 35% indicado por Mally⁽⁷⁾.

Uno de los puntos en común de las investigaciones sobre la relación entre ECN y TCH son las características de la población de pacientes que desarrollan ECN después de haber sido sometidos a TCH. Se observan diferencias significativas en la edad gestacional, el peso al nacer, el hematocrito, el apgar y los requerimientos de oxígeno o ventilación mecánica que indican que estos niños presentan una peor condición general. En nuestro estudio, además, se aporta información acerca del tratamiento con fármacos inotropos que, de forma análoga, son administrados con más frecuencia en el grupo TR. Estas variables representan diferentes condiciones que pueden contribuir al desarrollo de ECN aunque no sean su causa inicial. La prematuridad y el bajo peso causan la inmadurez del neonato y constituyen el principal factor de riesgo de ECN, el apgar puede considerarse un marcador de la situación basal del recién nacido tras el parto, y la necesidad de oxígeno o de ventilación mecánica señala una baja oxigenación de la sangre^(2,13). En este trabajo se reflejaron algunas de estas características (resumidas en la tabla I), y se observó que los pacientes del grupo TR eran diagnosticados a una edad más tardía (mediana de 30 días de vida cuando se diagnostica la ECN). Está establecido que la edad de presentación de la ECN es inversamente proporcional a la edad gestacional^(14,15), por lo que se podría pensar que la mayor edad en el momento del diagnóstico de aquellos con TCH previa se deriva de que los pacientes que requieren transfusiones son los que se encuentran en peor estado, con menor peso y menor edad gestacional.

Entre las limitaciones de este estudio encontramos el hecho de que es retrospectivo; además, el bajo número de pacientes fundamentalmente del subgrupo TR48, no permite hacer un análisis más preciso de las variables principales: gravedad

Tabla IV Resultados de los pacientes con transfusión de concentrado de hematíes en las 48 horas previas al inicio de la ECN

Transfusión	Bell IIa	Bell IIb	Bell IIIa	Bell IIIb	Cirugía	Exitus
SÍ n = 6	0 (0%)	3 (50%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	4 (66,6%)	2 (33,3%)
NO n = 40	21 (52,5%)	10 (25%)	6 (15%)	3 (7,5%)	9 (22,5%)	6 (15%)
	<i>p</i> = 0,07				<i>p</i> = 0,045	<i>p</i> = 0,27

de la ECN, cirugía y mortalidad que presentan intervalos de confianza muy amplios en algunos apartados.

Los resultados de este trabajo no apoyan definitivamente la hipótesis de que las transfusiones de concentrado de hematíes previas a la ECN provoquen una evolución más grave de la enfermedad. No obstante, hay una tendencia no significativa en los pacientes que han recibido la transfusión en las 48 horas anteriores que sugiere que estos neonatos alcanzan estadios de Bell más avanzados y presentan mayor mortalidad. Es posible que, en una muestra mayor de pacientes, estos apartados alcanzarán la significación estadística. En caso de que esto sucediera serían necesarios nuevos estudios para valorar si la gravedad de los prematuros con ECN y TCH depende, fundamentalmente, de las TCH o de otros factores inherentes a este tipo de pacientes y que determinan una mala situación basal de los mismos, como la necesidad de ventilación mecánica, requerimiento de fármacos inotropos u otras patologías intercurrentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guzmán Cabañas JM, de la Torre Aguilar MJ, Tofé Valera IM, Muñoz Gomariz E, Ordóñez Díaz MD, Párraga Quiles MJ, et al. Risk factors involved in the need for blood transfusion in very low birth weight newborns treated with erythropoietin. *An Pediatr*. 2010; 73: 340-6.
2. Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet*. 2006; 368: 1271-83.
3. 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: 1165-72.
4. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, Sola-Visner MC, Dudell G, Castillejo MI, et al. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? *J Pediatr*. 2010; 197: 972-8.
5. Christensen RD, Lambert DK, Henry E, Wiedmeier SE, Snow GL, Baer LV, et al. Is "transfusion-associated enterocolitis" an authentic pathogenic entity? *Transfusion*. 2010; 50: 1106-12.
6. Paul DA, Macley 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; 127: 635-41.
7. 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: 403-9.
8. Añón JM, García de Lorenzos A, Quintana M, González E, Bruscas MJ. Lesión pulmonar aguda producida por transfusión. *Med Intensiva*. 2010; 34: 139-49.
9. Christensen RD, Wiedmeier SE, Baer VL, Henry E, Gerday E, Lambert DK, et al. Antecedents of Bell stage III necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2010; 30: 54-7.
10. Mally P, Golombek SG, Mishra R, Nigam S, Mohandas K, Depalhma H, et al. *Am J Perinatol*. 2006; 23: 451-8.
11. Kliegman R. Necrotizing enterocolitis. En: Burg FD, Ingelfinger JE, Wald ER, Polin RA (eds.). *Gellis & Kagan Current Pediatric Therapy*. 15ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1996. p. 217-20.
12. Crowley M, Kirpalani H. A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22: 151-7.
13. Henry MC, Moss RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2008; 17: 98-109.
14. Grosfeld JL, Cheu H, Schlatter M, West KW, Rescorla FJ. Changing trends in neonatal enterocolitis. *Ann Surg*. 1991; 214: 300-7.
15. Sharma R, Hudak ML, Tepas III JJ, Wludyka PS, Marvin WJ, Bradshaw JA, et al. Impact of the gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2006; 26: 342-7.