

## Original

# ¿Son la anemia y la transfusión de glóbulos rojos factores de riesgo para enterocolitis necrotizante en prematuros?

O. NAVEDA ROMERO<sup>1</sup>, A. NAVEDA MELÉNDEZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pediatra Intensivista. Servicio de Trauma Shock y Estabilización. Hospital Universitario de Pediatría Dr. Agustín Zubillaga. Ciudad de Barquisimeto. Estado Lara. Venezuela. <sup>2</sup>Estudiante.

### RESUMEN

**Introducción.** La enterocolitis necrotizante es una emergencia gastrointestinal en prematuros debido a la necrosis transmural del intestino, cuya etiología sigue siendo desconocida.

**Metodología.** Para identificar la asociación entre enterocolitis necrotizante, anemia y transfusión de glóbulos rojos en prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional, se realizó un estudio de casos y controles, donde se compararon 45 prematuros con enterocolitis necrotizante estadio II o mayor según criterios de Bell modificados con 90 controles sin enterocolitis necrotizante. Se creó una regresión logística para evaluar el efecto sobre el riesgo.

**Resultados:** A través de una regresión logística multivariable, controlando Apgar al 5° minuto, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria, alimentación completa, SNAP-PE II como factores de confusión, se identificó que la presencia de hematocrito menor de 30% incrementa el riesgo de enterocolitis necrotizante en prematuros menores de 34 semanas (OR: 1,5; 95% IC 1,0-9,5;  $p = 0,01$ ); además, el riesgo de enterocolitis necrotizante se incrementó en 2,1 veces (95% IC 1,7-6,4;  $p = 0,04$ ) con transfusión de glóbulos rojos en las 48 horas previas al diagnóstico. El grupo control recibió  $1 \pm 1$  transfusiones y el grupo con enterocolitis necrotizante recibió  $3 \pm 1$  transfusiones de glóbulos rojos antes del diagnóstico (OR: 3,2; 95% IC 2,3-8,6;  $p < 0,01$ ).

**Conclusión.** La anemia puede incrementar el riesgo de desarrollo de enterocolitis necrotizante en prematuros,

este riesgo se incrementa significativamente en las 48 horas posteriores a la transfusión y después de un aumento en la frecuencia de transfusiones de glóbulos rojos.

**Palabras clave:** Enterocolitis necrotizante; Transfusión de glóbulos rojos; Prematuros.

### ABSTRACT

**Introduction.** Necrotizing enterocolitis is an emergency gastrointestinal disease in neonates due to transmural necrosis of the bowel, whose etiology remains unknown.

**Methodology.** To determine association of anemia and red blood cell transfusions with necrotizing enterocolitis in preterm infants, a study of cases and controls was designed, where compared 45 infants with necrotizing enterocolitis stage II or greater than stage II on the modified Bell's criteria with 90 controls without necrotizing enterocolitis. A logistic regression model was created to evaluate the effect on the risk of necrotizing enterocolitis.

**Results.** Through multivariate logistic regression corrected for Apgar score at 5° minute, sepsis, respiratory difficulty syndrome, full feeds achieved, SNAP-PE II as confounding factors, was identified the presence of hematocrit less than 30% increased risk of necrotizing enterocolitis in infants less than 34 weeks (OR: 1.5; 95% CI 1.0-9.5,  $p = 0.01$ ); also, the risk of necrotizing enterocolitis increased 2.1 times (95% CI 1.7-6.4,  $p = 0.04$ ) with transfusion 48 hours before the necrotizing enterocolitis diagnosis. The control group

*Correspondencia:* Omar Naveda. Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga". Servicio de Trauma Shock y estabilización. Avenida Las Palmas con Avenida Andrés Bello. Barquisimeto. Estado Lara. Venezuela.  
*Correo electrónico:* omarnavedamd@yahoo.com

© 2015 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León  
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

received  $1 \pm 1$  transfusions, and the necrotizing enterocolitis group received  $3 \pm 1$  red blood cell transfusions before the necrotizing enterocolitis diagnosis (OR: 3.2; 95% CI 2.3-8.6,  $p < 0.01$ ).

**Conclusion.** Anemia may increase the risk of developing necrotizing enterocolitis in preterm infants. The risk for necrotizing enterocolitis increased significantly with increased transfusion frequency before the necrotizing enterocolitis diagnosis or during the 48 hours after red blood cell transfusion.

**Key words:** Necrotizing enterocolitis; red blood cell transfusion; preterm infants.

## INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante (ECN) es la emergencia gastrointestinal más común en neonatos prematuros, debido a la necrosis transmural del intestino y su etiología continúa siendo desconocida. Una gran variedad de factores han sido asociados al desarrollo de ECN incluyendo inicio de la alimentación enteral, uso de esteroides postnatales, persistencia del conducto arterioso, uso de indometacina, alimentación con leche materna versus fórmulas lácteas y la presencia de catéteres umbilicales.

La incidencia de ECN está estimada entre 1 y 3 casos por cada 1.000 nacidos vivos, de estos el 90% ocurre en neonatos prematuros<sup>(1)</sup>. La ECN se desarrolla entre el 4% y el 11% de todos los prematuros con peso al nacer menor de 1.500 gramos y las tasas de mortalidad se incrementan con la disminución en la edad gestacional y el peso al nacer, con un rango de mortalidad entre el 10% al 40%<sup>(2)</sup>.

Todos los neonatos prematuros desarrollan anemia fisiológica de la prematuridad y esta se puede agravar por pérdida de sangre iatrogénica. A este hecho debe añadirse la anemia de la propia enfermedad subyacente, lo que da lugar a frecuentes transfusiones de glóbulos rojos. Se ha propuesto que la anemia compromete el flujo sanguíneo mesentérico causando hipoxemia intestinal y daño de la mucosa. La transfusión está relacionada con lesión de reperusión en un intestino hipoxémico, lo cual podría predisponer en los neonatos prematuros anémicos al desarrollo de ECN<sup>(3)</sup>. Sin embargo, las teorías propuestas no cuentan con suficiente evidencia, dando lugar a que los mecanismos que podrían explicar el desarrollo de ECN asociada a transfusión de glóbulos rojos sean especulativos.

El objetivo primario de la investigación fue determinar a través de un estudio de casos y controles la existencia de

una asociación significativa entre anemia, ECN y transfusión de glóbulos rojos en neonatos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de casos y controles, que incluyó recién nacidos menores de 34 semanas de edad gestacional con diagnóstico de ECN estadio II o mayor según criterios modificados de Bell y controles sin ECN (a cada caso de ECN le fue asignado 2 controles con edad gestacional  $\pm 1$  semana y fecha de nacimiento  $\pm 1$  semana) admitidos durante el período de estudio, ingresados en los servicios de: neonatología, trauma shock y unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga", Estado Lara, Venezuela, entre los años 2010 al 2013. Se excluyeron aquellos neonatos con: síndrome dismórfico, enfermedades hematológicas, anomalías abdominales, cardiopatías congénitas, perforación intestinal espontánea u otras patologías quirúrgicas y aquellos que recibieron eritropoyetina humana recombinante. Se creó una base de datos, los mismos fueron codificados para proteger la confidencialidad. El estudio fue aprobado por el Comité de bioética del Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga".

### Tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra para estudios de casos y controles, asumiendo de acuerdo a la literatura revisada<sup>(4)</sup> una frecuencia de exposición entre controles de 0,21, frecuencia de exposición entre casos 0,45, ratio de Odds a detectar de 3,0, nivel de confianza del 95%, potencia de 80% y un número de controles por cada caso de 2:1, el tamaño mínimo necesario de la muestra para detectar un ratio de Odds significativamente diferente de 1 fue de 43 casos y 86 controles. Finalmente se estudiaron 45 casos y 90 controles. El programa utilizado para el cálculo de la muestra fue el EpiDat 3.1.

### Definiciones y seguimiento

El diagnóstico de ECN estadio II o mayor fue realizado de acuerdo a los criterios modificados de Bell, con los hallazgos clínicos, de laboratorio y radiológicos de ECN. La transfusión de glóbulos rojos (TGR) antes de ECN se estableció como la administración de paquetes de glóbulos rojos transferidos desde el banco de sangre de la institución, en las 48 horas previas al diagnóstico de la enfermedad en el grupo de ECN; registrándose además, el número de transfusiones, estos datos fueron obtenidos en el seguimiento de los prime-

ros 28 días de edad post-nacimiento. Durante el tiempo de transfusión los recién nacidos permanecieron en dieta absoluta, incluso hasta una hora después de haberla recibido. En el grupo control, se registraron las TGR administradas hasta el diagnóstico de ECN en el caso índice correspondiente a dicho control. Se consideró prematuro a todo recién nacido con menos de 34 semanas de edad gestacional calculado por método de Capurro.

Se registró además: sexo, edad gestacional, peso al nacer, nacimiento por cesárea, test de Apgar a los 5 minutos, hematócrito registrado en las 48 horas previas al diagnóstico de ECN, hemorragia intracraneal (identificada por ecosonograma transfontanelar o TAC de cráneo), coagulación intravascular diseminada (CID), historia de otras hemorragias (hemorragia pulmonar, hemorragia gastrointestinal, petequias y equimosis), sepsis al momento del diagnóstico de ECN (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más dos de los siguientes criterios: alteración del recuento leucocitario según Manroe, proteína C reactiva mayor de 10 mg/L o procalcitonina mayor de 2 µg/L), persistencia del conducto arterioso (PCA diagnosticado por ecocardiograma), síndrome de dificultad respiratoria (incluyó: enfermedad de membranas hialinas, asfisia perinatal, neumonía connatal y neumotórax); se registró además, la antibioticoterapia administrada al momento del diagnóstico (ampicilina más cefotaxima), los días de oxigenoterapia y el uso de ventilación mecánica. Los datos de la alimentación también fueron incluidos (uso de leche materna o fórmula láctea, alimentación total lograda antes del diagnóstico de ECN o alimentación no iniciada). No fueron utilizados fortificadores de leche materna, ni leche materna congelada o pasteurizada. Las fórmulas lácteas empleadas fueron semielementales con proteína de suero extensamente hidrolizada y triglicéridos de cadena media. El esquema de alimentación empleado comúnmente se inicia con nutrición enteral mínima, para luego iniciar bolos cada 3 horas, con aumentos no mayores de 20 cc/kg/día hasta un máximo de 150 cc/kg/día. La ruptura prolongada de membranas ovulares (RPM) fue definida como la ruptura de las membranas ovulares con pérdida de líquido amniótico por más de 18 horas. El SNAP-PE II (*Score for Neonatal Acute Physiology* con extensión perinatal) fue utilizado como indicador de severidad, con datos obtenidos en las evaluaciones del recién nacido en las primeras 24 horas de ingreso. Todas las variables registradas en el grupo control fueron tomadas hasta el momento de diagnóstico de ECN correspondiente al caso índice asignado en el grupo de casos.

El manejo y la atención de los neonatos (antibioticoterapia; estudios de laboratorio, radiológicos, microbiológicos y de otras imágenes; ventilación mecánica u oxigenoterapia,

N-CPAP, uso de surfactante, nutrición parenteral, analgesia o sedoanalgesia, uso de catecolaminas y sustancias vasoactivas, uso de catéteres vasculares, expansiones de volumen vascular, uso de furosemida, transfusiones de hemoderivados y demás medidas de atención del prematuro) se dejó a discreción del equipo médico a cargo de cada paciente, en el cual está incluido médico neonatólogo o médico especialista en medicina crítica. Los criterios utilizados para la indicación de transfusión de glóbulos rojos en neonatos prematuros fueron los criterios de Shannon. Todas las transfusiones fueron realizadas con volúmenes de 10 cc/kg de peso en 4 horas.

### Análisis estadístico

El SPSS Statistics versión 17.0 fue utilizado en el análisis estadístico. Las diferencias entre medias de variables con distribución no normal fueron analizadas mediante U test de Mann-Whitney, aquellas con distribución normal con *t* de Student y las diferencias en la distribución de variables categóricas fueron analizadas con test de Chi<sup>2</sup>. La significancia estadística fue establecida como  $p < 0,05$ . Todos los test estadísticos fueron de 2-colas. La fuerza de asociación fue reportada como Ratio de Odds con 95% de intervalo de confianza. Debido a las características de las variables asociadas a enterocolitis necrotizante y tras obtener la medida de asociación global (relación entre ECN y las variables independientes: hematócrito menor de 30%, TGR 48 horas antes de ECN y TGR totales antes de ECN), se obtuvieron los Ratio de Odds en cada estrato definido por la variable presumiblemente confundente y una medida final ponderada de Mantel-Haenszel; se consideró confusión si los valores de las medidas de asociación en cada estrato son similares entre sí y diferentes de la medida de asociación global o los valores de las medidas de asociación ajustadas difieren en más de un 10% de los de la medida global. Las variables clínicamente relevantes y asociadas a enterocolitis necrotizante en el análisis de datos univariable, fueron utilizadas para crear un modelo de regresión logística con un valor de  $p$  menor de 0.05 como criterio de entrada. En función de un principio jerárquico en la regresión logística fue utilizado un procedimiento de "introducir". La prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow fue hecha para evaluar la significancia del modelo final, considerando significativo un  $p > 0,05$ .

### RESULTADOS

Un total de 135 neonatos fueron incluidos en el estudio, 45 casos y 90 controles. La mortalidad de los recién nacidos con ECN fue del 20%. La mediana de edad de diagnóstico de

**TABLA I.** CARACTERÍSTICAS GENERALES DE NEONATOS CON ECN Y GRUPO CONTROL.

Característica	ECN N = 45	Control N = 90	p
Sexo masculino	26 (58%)	40 (44%)	NS
Edad gestacional (semanas)	31 ± 1	33 ± 1	NS
Peso al nacer (g)	1445 ± 237	1553 ± 184	NS
Cesárea	21 (47%)	37 (41%)	NS
<b>APGAR 5 min (puntos)</b>	<b>5 ± 1</b>	<b>6 ± 2</b>	<b>0,03</b>
<b>Hematocrito (%)</b>	<b>25 ± 4</b>	<b>31 ± 3</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Hemorragia intracraneal	3 (7%)	8 (9%)	NS
Hemorragias	12 (27%)	13 (14%)	NS
CID	9 (20%)	11 (12%)	NS
<b>Sepsis</b>	<b>18 (40%)</b>	<b>20 (22%)</b>	<b>&lt; 0,05</b>
PCA	3 (7%)	5 (6%)	NS
<b>SDR</b>	<b>43 (96%)</b>	<b>73 (81%)</b>	<b>0,02</b>
Días de O <sub>2</sub>	7 ± 2	9 ± 3	NS
Ventilación mecánica (días)	7 ± 1	8 ± 2	NS
Alimentación no iniciada	15 (33%)	18 (20%)	NS
<b>Alimentación completa</b>	<b>8 (18%)</b>	<b>35 (39%)</b>	<b>0,01</b>
Fórmula láctea	20 (44%)	33 (37%)	NS
Leche materna	16 (36%)	25 (28%)	NS
RPM	7 (16%)	17 (19%)	NS
Ampicilina + Cefotaxima	21 (47%)	37 (41%)	NS
<b>SNAP-PE II (puntos)</b>	<b>11 ± 4</b>	<b>7 ± 2</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<b>TGR 48 horas antes de ECN</b>	<b>19 (42%)</b>	<b>18 (20%)</b>	<b>&lt; 0,01</b>
<b>TGR totales antes de ECN</b>	<b>3 ± 1</b>	<b>1 ± 1</b>	<b>&lt; 0,01</b>

CID: coagulación intravascular diseminada; PCA: persistencia del conducto arterioso; SDR: síndrome de dificultad respiratoria; RPM: Ruptura prematura de membranas ovulares; SNAP-PE II: Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension; ECN: enterocolitis necrotizante; TGR: transfusión de glóbulos rojos; NS: no significativo.

ECN estadios II o III fue de 11 días (7-18). 36 (80%) recibían fórmula láctea, leche materna o una combinación de ambas al momento del diagnóstico. Todos fueron prematuros. 38% presentaron estadio III. 58% fueron del sexo masculino y 15 (33%) requirieron intervención quirúrgica, de los que sobrevivieron 10 (67%). La edad gestacional promedio fue de 31 ± 1 semanas y el promedio de peso al nacer fue de 1445 ± 237 gramos. 24% de los casos presentaron hemocultivo positivo al momento del diagnóstico de la enfermedad: *E. coli* (n = 5), *Klebsiella* (n = 3), *Enterococo* (n = 2) y *Candida sp.*

**TABLA II.** RATIO DE ODDS EN ANÁLISIS UNIVARIABLE.

Variables	Ratio de Odds (IC 95%)	p
APGAR 5 min	1,7 (0,5-8,9)	0,03
Hematocrito menor de 30%	2,1 (1,2-14,7)	< 0,001
Sepsis	1,9 (0,8-15,3)	< 0,05
SDR	2,3 (0,7-27,5)	0,02
Alimentación completa	0,5 (0,3-16,4)	0,01
SNAP-PE II (puntos)	2,0 (1,2-10,6)	< 0,001
TGR 48 horas antes de ECN	2,5 (1,7-11,8)	< 0,01
TGR totales antes de ECN	2,2 (0,6-13,8)	< 0,01

IC: intervalo de confianza; SDR: síndrome de dificultad respiratoria; SNAP-PE II: Score for Neonatal Acute Physiology with Perinatal Extension; TGR: transfusión de glóbulos rojos; ECN: enterocolitis necrotizante.

(n = 1). 47% recibían ampicilina más cefotaxima al momento del diagnóstico.

Los casos de ECN y los controles presentaron promedios de peso, edad gestacional y días de oxigenoterapia similares. También las proporciones de sexo masculino, obtenidos por cesárea, hemorragia intracraneana y hemorragias en otras áreas, CID, PCA, ventilación mecánica, RPM, antibioticoterapia al momento del diagnóstico (ampicilina más cefotaxima) y características de la alimentación (alimentación no iniciada, fórmula láctea o leche materna) no mostraron diferencias significativas en ambos grupos. Todas las variables fueron registradas antes del diagnóstico de ECN en el caso índice (Tabla I).

Las características que mostraron diferencias significativas en el análisis univariable fueron: menor puntuación del test de Apgar a los 5 minutos (5 ± 1 vs. 6 ± 2 puntos,  $p = 0,03$ ), con menor hematocrito (25 ± 4% vs. 31 ± 3%,  $p < 0,01$ ) y menor proporción de alimentación completa (18% vs. 39%,  $p = 0,01$ ) en el grupo con ECN. Además, se observó mayor proporción de sepsis (40% vs. 22%,  $p < 0,05$ ), de SDR (96% vs. 81%,  $p = 0,02$ ), mayor promedio de SNAP-PE II (11 ± 4 vs. 7 ± 2 puntos,  $p < 0,001$ ), mayor proporción de TGR antes de 48 horas del diagnóstico de ECN (42% vs. 20%,  $p < 0,01$ ), con mayor promedio de TGR totales antes de diagnosticarse la ECN (3 ± 1 vs. 1 ± 1,  $p < 0,01$ ) en el grupo con ECN (Tabla I).

En la Tabla II se muestran los ratios de Odds en el análisis univariable que incluyó factores de riesgo conocidos de ECN: baja puntuación del test de Apgar (OR: 1,7; 95% IC 0,5-8,9;  $p = 0,03$ ), SDR (OR: 2,3; 95% IC 0,7-2,5;  $p = 0,02$ ) y alimentación completa (OR: 0,5; 95% IC 0,3-16,4;  $p = 0,01$ ).



Además, se incluyen: hematocrito menor de 30% (OR: 2,1; 95% IC 1,2-14,7;  $p < 0,001$ ), sepsis (OR: 1,9; 95% IC 0,8-15,3;  $p < 0,05$ ), SNAP-PE II (OR: 2,0; 95% IC 1,2-10,6;  $p < 0,001$ ), TGR antes del diagnóstico de ECN (OR: 2,5; 95% IC 1,7-11,8;  $p < 0,01$ ) y TGR totales antes del diagnóstico de ECN (OR: 2,2; 95% IC 0,6-13,8;  $p < 0,01$ ).

La regresión logística multivariable después de ajustar los factores: Apgar a los 5 minutos, sepsis, SDR, alimentación completa y SNAP PE II, como variables de confusión; mostró un incremento del riesgo de ECN con hematocritos menores de 30% (OR: 1,5; 95% IC 1,0-9,5;  $p = 0,01$ ); también, se incrementó el riesgo de ECN en 2.1 veces (95% IC 1,7-6,4;  $p = 0,04$ ) en las 48 horas siguientes a la administración de la TGR. De la misma forma, se incrementó el riesgo de ECN en 3,2 veces (95% IC 2,3-8,6;  $p < 0,01$ ) con el aumento en la frecuencia de TGR totales antes del diagnóstico de ECN (Tabla III). La prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow mostró un valor de  $p = 0,14$ , lo que permite definir un modelo con buena capacidad predictiva.

## DISCUSIÓN

La enterocolitis necrotizante es una causa importante de morbilidad y mortalidad en neonatos prematuros, sus factores predictivos no han sido claramente identificados, pero se conoce que su patogénesis es multifactorial y compleja. Múltiples investigaciones de cohortes y de casos y controles han asociado la anemia y la exposición reciente a transfusión de glóbulos rojos con enterocolitis necrotizante en el prematuro<sup>(5,6)</sup>. Las hipótesis descritas para explicar los mecanismos involucrados en el incremento de riesgo de ECN después de la administración de TGR, sugieren que los glóbulos rojos almacenados disminuyen el óxido nítrico e incrementan la respuesta inmune intestinal<sup>(7)</sup>.

Niveles bajos de hematocrito fueron consistentemente asociados a ECN en prematuros, tanto en el análisis univariable como en el multivariable. Un potencial rol de bajos niveles de hematocrito en el desarrollo de ECN es ciertamente posible, basado en que se conoce que la anemia puede producir una disminución de la capacidad de transporte de oxígeno en el torrente sanguíneo que no satisface las demandas para el crecimiento tisular, resultando en un incremento del metabolismo anaeróbico y en la producción de subproductos como el ácido láctico. Adicionalmente, los cambios en la resistencia vascular intestinal desde la etapa fetal hasta el inicio de la etapa neonatal, y posteriormente la adquisición de actividad funcional para la nutrición enteral, puede deteriorarse por la presencia de anemia. Este efecto

TABLA III. RATIO DE ODDS AJUSTADOS\* EN REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIABLE.

	Ratio de Odds (IC 95%)	p
Hematocrito menor de 30%	1,5 (1,0-9,5)	0,01
TGR 48 horas antes de ECN	2,1 (1,7-6,4)	0,04
TGR totales antes de ECN	3,2 (2,3-8,6)	< 0,01

IC: intervalo de confianza; TGR: transfusión de glóbulos rojos; ECN: enterocolitis necrotizante.

\*Variables ajustadas: Apgar al 5° minuto, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria, alimentación completa, SNAP-PE II. Prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow  $p = 0,14$ .

predispone al intestino del prematuro a apoptosis endotelial y de la mucosa intestinal sellando el desarrollo de ECN.

Se identificó test de Apgar bajo a los 5 minutos, sepsis y SDR como factores asociados a ECN en neonatos prematuros. Datos consistentes con la literatura revisada. Baja puntuación del test de Apgar al nacer, factor de riesgo clásicamente descrito para ECN, está relacionado a eventos hipóxicos-isquémicos, los cuales juegan un rol importante en el desarrollo de la enfermedad<sup>(8)</sup>. El SDR está relacionado con estados de concentraciones bajas de oxígeno, esto tendría una participación similar, al relacionarse también con eventos probablemente breves de hipoxia. Aproximadamente un 30-50% de casos de ECN se asocian a bacteriemia-sepsis y se han aislado gérmenes típicos del tracto distal gastrointestinal en sangre y peritoneo de neonatos con ECN, como: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* o *Clostridium difficile*.

Un aspecto importante a destacar, es que múltiples estudios han mostrado que la alimentación con leche materna disminuye el riesgo de ECN; sin embargo, en contraste a estos resultados, se observó que la alimentación con leche materna no afectó la proporción de neonatos con ECN en forma significativa. La razón podría ser una proporción similar de neonatos alimentados con leche materna tanto en el grupo de casos como en el de control, en función de los protocolos de alimentación de cumplimiento obligatorio, utilizados como líneas guías generales en el manejo de estos neonatos en los distintos servicios médicos involucrados.

El SANAP-PE II utilizado como score de gravedad en diferentes patologías neonatales, predictor de mortalidad en recién nacidos, resulto también estar asociado significativamente en la regresión logística con ECN en prematuros. Sus valores relacionados con el peor estado clínico en las primeras 24 horas de admisión del neonato, según una serie

de variables fisiológicas, podría estar directamente relacionado con algunos factores predictores clásicos de ECN, como: hipoxemia, puntuación baja de Apgar, peso al nacer y edad gestacional.

Apgar al 5° minuto, sepsis, SDR, alimentación completa y SNAP-PE II a pesar de su asociación significativa con ECN, siendo cronológicamente anteriores a la exposición a la transfusión de glóbulos rojos fueron considerados factores de confusión al observarse una relación espuria entre el ratio de Odds global y el ratio de Odds de cada estrato de estos factores. De esta forma, en la regresión logística multivariable, después de ajustar las variables: Apgar al 5° minuto, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria, alimentación completa, SNAP-PE II como factores de confusión, se identificó que la TGR en las 48 horas previas al diagnóstico de ECN incrementó el riesgo de ECN en 2,1 veces, una alta frecuencia de TGR antes del diagnóstico de ECN incrementó el riesgo en 3,2 veces y la presencia de un hematocrito menor de 30% incrementa el riesgo en 1,5 veces. Separadamente, la influencia de la anemia y la TGR sobre la ECN es compleja; hay múltiples factores significativos interactuando simultáneamente. Además, la anemia en el prematuro frecuentemente está acompañada de otras comorbilidades.

Todos estos factores están comúnmente involucrados en el desarrollo de la ECN, algunos de ellos están correlacionados con la anemia y la probabilidad de transfusión, y en sí mismos ambos factores se relacionan, por lo que separar esta influencia es difícil. Algunas teorías se han sugerido para explicar la ECN asociada a TGR: la anemia puede conducir a una alteración del flujo sanguíneo intestinal; la exposición a mediadores biológicamente activos como la hemoglobina libre, citoquinas, o fragmentos de glóbulos rojos rotos en la sangre transfundida generan una activación inmunológica en la mucosa intestinal, con isquemia y lesión por reperfusión; se ha propuesto también el papel de la angiogénesis alterada del intestino, y de la liberación de citoquinas tras el agotamiento de leucocitos de la sangre transfundida, o el almacenamiento prolongado de la sangre que lleva a la reducción de la capacidad de deformación del eritrocito, aumento de la adhesión y reducción del óxido nítrico; todas son teorías probables<sup>(9-12)</sup>. Sin embargo, la mayoría de estas teorías no cuentan con soporte clínico. Los mecanismos de esta asociación entre ECN y TGR continúan siendo especulativos y desconocidos.

A diferencia de todos estos hallazgos, existen datos contradictorios y estudios donde no se obtiene una asociación significativa entre ECN y TGR<sup>(13,14)</sup>, estableciéndose que la asociación solo refleja la condición de gravedad clínica del

neonato. Al señalar las limitaciones del estudio, es importante destacar que con los resultados obtenidos a través de un diseño de investigación de casos y controles, no es posible esclarecer los mecanismos exactos que explicarían tal asociación. Muestra pequeña, políticas de procesamiento de hemoderivados en bancos de sangre, fisiopatología de la enfermedad no bien conocida, predisposición genética, estudios de respuesta inmune e inflamatoria y de colonización bacteriana gastrointestinal, son datos a tomar en cuenta.

Se necesita la realización de estudios prospectivos para encontrar el nivel crítico de hematocrito que puede desencadenar el desarrollo de ECN en neonatos prematuros y también, evaluar específicamente la influencia potencial de las transfusiones de glóbulos rojos sobre el desarrollo de enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros.

## CONCLUSIÓN

Las indicaciones de transfusión de glóbulos rojos se realizan en el contexto de anemia y ésta afecta el flujo sanguíneo intestinal, cuya alteración es un factor conocido relacionado a la patogénesis de ECN. Probablemente la transfusión no es la causa de la ECN, pero la manera en que la TGR antes de la ECN se relaciona a su patogénesis es un factor crítico. De acuerdo a los datos analizados pareciera existir un período de vulnerabilidad del prematuro a la injuria intestinal en las 48 horas posteriores a la administración de la transfusión de glóbulos rojos, este riesgo puede incrementarse con un aumento en la frecuencia de TGR antes del diagnóstico de ECN. Hematocritos menores de 30% también se asocian a ECN, sin embargo la interacción entre anemia, TGR y ECN involucra mecanismos aún desconocidos. Se sugiere además, fomentar la lactancia materna, optimizar las políticas y líneas guías de transfusiones en neonatos, no usar diuréticos sistemáticamente después de las transfusiones y realización de nuevas investigaciones para dilucidar mecanismos de asociación entre anemia, ECN y TGR; incluyendo su potencial relación con la alimentación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Henry MC, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. *Annu Rev Med.* 2009; 60: 111-24.
2. Luig M, Lui K; NSW & ACT NICUS Group. Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Paediatr Child Health.* 2005; 41: 174-9.

3. Bak SY, Lee S, Park JH, Jeon JH. Analysis of the association between necrotizing enterocolitis and transfusion of red blood cell in very low birth weight preterm infants. *Korean J Pediatr.* 2013; 56: 112-5.
4. Singh R, 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: 176-82.
5. 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.
6. 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: 1106-12.
7. Simmonds A, LaGamma EF. Addressing the "New" NEC: Part I: rediscovering the basics. *Indian J Pediatr.* 2006; 73: 1011-8.
8. Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: Where, when, and how. *Semin Pediatr Surg.* 2005; 14: 152-8.
9. Agwu JC, Narchi H. In a preterm infant, does blood transfusion increase the risk of necrotizing enterocolitis?. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 102-3.
10. Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *J Pediatr.* 2009; 155: 331-7.
11. Tschirch E, Weber B, Koehne P, Guthmann F, von Gise A, Wauer RR, et al. Vascular endothelial growth factor as marker for tissue hypoxia and transfusion need in anemic infants: a prospective clinical study. *Pediatrics.* 2009; 123: 784-90.
12. 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.
13. 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; 1: 972-8.
14. 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; 34: 858-62.