

Factores de riesgo relacionados a la mortalidad en recién nacidos con Enterocolitis Necrosante (ECN) estadio III

Miguel Angel Rivera-Moreno,* José Agustín Mercado-Arellano,** Alfredo Ulloa-Ricardez,*** Mario Franco-Gutiérrez****

Recepción versión modificada 24/09/98; aceptación 07/10/98

Resumen

Lugar de elaboración: Neonatología del Hospital de Pediatría CMN SXXI. Objetivo: Identificar factores de riesgo asociados a muerte en neonatos con enterocolitis necrosante (ECN) estadio III. Material y metodos: Se revisaron 21 casos que ingresaron a esta unidad en el año de 1997. Se realizó un análisis de Casos y Controles. Resultados: Se eliminaron dos casos, en los 19 expedientes revisados se encontró una mortalidad del 52%. Fueron 10 casos y 9 controles, no se encontraron diferencias significativas en el análisis univariado de las características generales, tales como edad gestacional, peso al nacer y calificación de Apgar, tampoco se encontró diferencia en la proporción de los que se alimentaron con leche materna o fórmula. Los datos radiológicos y la BH no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos a excepción de bandemia. La perforación intestinal ocurrió en 2/10 casos y en el 100% de todos los controles ($p = 0.01$) y la presencia de equimosis abdominal en 2/10 de los casos y 7/9 controles. ($p= 0.01$) El choque obtuvo una Razón de Momios (RM) de 11.25 y la insuficiencia renal una RM de 72. Conclusiones: La mortalidad por ECN en esta unidad es similar a la reportada por diversos autores. La edad gestacional y el peso al nacer de los pacientes del presente análisis son mayores a los reportados en la literatura. Las variables altamente significativas como factores de riesgo asociados a muerte fueron el choque y la falla renal que corresponde a falla orgánica múltiple; como posibles factores protectores la perforación intestinal y la equimosis de pared abdominal.

Palabras clave: mortalidad neonatal por enterocolitis, falla orgánica

Summary

Background: The aim of this study was to identify risk factors associated to mortality in newborn stage III necrotizing enterocolitis (NEC III). Setting: Neonatal Intensive Care Unit (NICU) at the Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI IMSS; Mexico City. Methods: Twenty one clinical records were analyzed. A case-control study was realized from patients admitted in the NICU from January to November 1997. Results: Two cases were excluded. The 19 that remained had 52% mortality. They were ten cases and nine controls. They were no significant differences between both groups in gestational age, birth weight, breast or formula feeding, neither X-rays nor white blood cells and platelet counts showed differences, except in band-count increase. Anterior abdominal wall cellulitis and gut perforation, both had significant differences ($p=0.01$); also shock and acute renal failure had an odds ratio of 11.2 and 72, respectively. Conclusions; The NEC mortality in this study is similar to previous communications; nevertheless, the gestational age of these patients is greater than the literature reports.

The most significant risk factors found in this paper in relationship to mortality were shock and acute renal failure; both had a high odds ratio.

Key words: neonatal mortality, stage III necrotizing enterocolitis

* Residente de 2do. Año de la Especialidad de Neonatología. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), Hospital de Pediatría (HP) CMN SXXI. IMSS. **Pediatra neonatólogo Subjefe de Educación e Investigación Médica del Hospital de Pediatría CMN SXXI IMSS. *** Pediatra neonatólogo adscrito a la UCIN del Hospital de Pediatría CMN SXXI del IMSS. **** Cirugía pediátrica neonatal HP CMN SXXI IMSS.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Miguel Angel Rivera Moreno, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI Av. Cuauhtemoc 330 Col. Doctores. CP 06725 México D.F. Tel. 6276932.

Introducción

En los últimos 25 años, la enterocolitis necrosante (ECN) ha representado la principal causa de morbi-mortalidad de origen gastrointestinal en los recién nacidos admitidos en las unidades de cuidados intensivos neonatales en casi todo el mundo.^{1,2} Se considera que el 90% de los casos son niños prematuros que en épocas anteriores hubieran fallecido por enfermedades respiratorias. Se calcula que la mortalidad es de alrededor de 13 por cada 100,000 nacidos vivos y entre 15-70% de todos los casos dependiendo del estadio de gravedad. Se han propuesto varias clasificaciones para determinar la gravedad y el pronóstico, entre las cuales la de Bell³ es la más ampliamente usada ya que se basa en datos clínicos y radiológicos. En los estadios de confirmación y de complicación (II y III) se encuentra la mortalidad más elevada (30-62%)^{4,5} y cuando se ha asociado a condiciones epidémicas la mortalidad llega a 80%.⁶

Existen varias teorías con respecto a la patogénesis de la ECN.^{3,7-16} Desde 1975 Santulli propuso que la ECN se desarrolla por la interacción de tres factores: 1) lesión de la mucosa, 2) presencia de bacterias y 3) un sustrato para el desarrollo bacteriano.

La ECN es más frecuente en los prematuros.^{17,18} En el recién nacido de mayor gestacional los mecanismos reconocidos más importantes parecen ser diferentes edad condiciones que producen lesión de la mucosa por medio de hipoxia, isquemia y finalmente por el mecanismo anteriormente mencionado,⁷ lo cual se ve agravado por la presencia de leche como sustrato para la proliferación bacteriana.^{8,11} Todo esto lleva a una respuesta sistémica que cuando no es limitada adecuadamente como es el caso de los estadios avanzados (ECN III), produce lesión capilar extensa, choque y falla orgánica múltiple.^{4,16}

Un grupo de investigadores ha encontrado que la lesión de otros sistemas y órganos además del intestino es muy elevada (80%), se presentan desde el diagnóstico de la ECN y se van agregando conforme avanza la enfermedad y con esto, la necesidad de hacer un mayor número de interven-

ciones incluyendo la cirugía abdominal.^{4,19} Los primeros datos que indican lesión a otros órganos son la falla respiratoria y cardiovascular y conforme avanza el estadio de ECN se involucran otros, siendo los últimos en dañarse el hígado y la microcirculación, uno de los órganos más frecuentemente afectados es el riñón.¹⁶ Se ha propuesto que la ECN es solo la manifestación anormal de un órgano en una enfermedad que afecta en forma multisistémica al recién nacido, por lo que el tratamiento debiera enfocarse a la falla orgánica múltiple en forma temprana.^{16,19}

A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología y en el tratamiento, la mortalidad de la enterocolitis necrosante continúa siendo elevada, especialmente cuando llega a los estadios avanzados, de ahí la elevada mortalidad una vez que se establece el estadio III ya que requiere de cirugía para su manejo con riesgo de múltiples complicaciones postoperatorias inmediatas y a mediano plazo.^{1,4,7} Los factores de riesgo para desarrollar ECN en estadios no quirúrgicos (I y II) han sido extensamente descritos incluyendo los trabajos de las unidades neonatales en México y cuya mortalidad es relativamente baja;^{20,21} en nuestro medio existen pocos estudios sobre pacientes con ECN complicada.^{5,6,22} Se han reportado factores de riesgo relacionados con la muerte de los pacientes con ECN: el sexo masculino, trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base,²³ edad gestacional menor de 30 semanas con peso al nacer menor de 1500 g, extensión de la necrosis y falla multisistémica al ingreso.^{5,24,25} En la unidad donde se llevó a cabo el presente estudio, los ingresos por ECN corresponden al 10-15% de todos los pacientes con complicaciones quirúrgicas, y están constituidos por pacientes clasificados en su mayoría en el estadio III de la enfermedad,³ estos pacientes son referidos de 5 centros de atención perinatal. Para el estudio fueron revisados los ingresos por ECN complicada a la unidad de cuidados neonatales correspondientes al último año (1997), se compararon los datos generales con los de los estudios reportados en pacientes similares^{16,26-28} y con el objeto de identificar los factores de riesgo asociados a muerte, especialmente los relacionados con falla hemodinámica y la orgánica múltiple.

Material y métodos

Se analizaron los expedientes clínicos y radiológicos de los casos de enterocolitis necrosante en estadio III registrados en la base de datos de la unidad que ingresaron entre enero y noviembre de 1997. Se obtuvieron los datos clínicos, el registro de los hallazgos quirúrgicos y las imágenes iniciales del padecimiento para complementar el criterio diagnóstico.³ No fueron incluidos pacientes con expedientes clínicos y radiológicos incompletos. Se excluyeron aquellos pacientes en los que al revisar los expedientes se concluyó otro diagnóstico.

Se consideraron como casos a los pacientes con diagnóstico confirmado, que fallecieron y cuya causa directa de muerte estuviera relacionada con el cuadro de enterocolitis necrosante; fueron considerados *controles* aquellos pacientes sobrevivientes con diagnóstico confirmado de ECN y que egresaron vivos de la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Para las variables dicotómicas, se calculó la razón de momios (RM) y se consideraron significativos los valores igual o mayores de 2 con un intervalo de confianza del 95%, así como un valor de $P < 0.05$ que se calculó a través de la Prueba Exacta de Fisher.

El protocolo fue aprobado por los comités locales de ética e investigación.

Resultados

Se analizaron 19 expedientes clínicos y radiológicos completos de pacientes con diagnóstico confirmado de ECN en estadio III, de los cuales 10 fallecieron y fueron denominados casos y 9 sobrevivientes que se denominaron *controles*. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la edad de inicio de los síntomas, edad gestacional, peso al nacimiento, Apgar al minuto o a los 5 minutos, o antecedente de ingesta de leche materna o de fórmulas maternizadas como se aprecia en el Cuadro I. La edad al momento del ingreso de todo el grupo de pacientes fue de 6.1 días en promedio (2-25), la mayoría de ellos fueron menores de 5 días (73%), la edad gestacional al nacimiento fue de 36.3 semanas (28-42) y el 74%

tenían 34 o más semanas de gestación al nacer; en 21% de los pacientes el peso fue de 1500 g o menor y solo el 10.5% era igual o menor a 1000 g.

Cuadro I. Características generales de la población estudiada

Variables	Casos n=10	Controles n=9	p
Edad al ingreso (días)	3.5	4	0.86
Edad gestacional (semanas)*	35.5±4.42	37.3±2.78	0.59
Peso (gramos)*	2223±1036	2677.2±842	0.25
APGAR (mediana) minuto	7	8	ns
APGAR (mediana) 5 minutos	7	8	ns
Inicio de alimentación (días)	6.3	3.3	0.28
Tiempo de alimentación (días)	4.2	2.4	0.89
Leche materna	2	3	0.89
Fórmula maternizada	4	4	0.91

*Promedio (Desviación estándar)

Cuadro II. Análisis de riesgos para algunas de las principales variables

Variable	Casos n=10	Controles n=9	OR	IC 95%	P
Leucocitos $4.0 \times 10^9/L$	4	5	0.80	0.12-5.4	0.60
Plaquetas $25.0 \times 10^9/L$	4	3	2.0	0.28-14.2	0.41
Neutrófilos 69%	4	3	2.0	0.28-14.2	0.41
Bandas 5%	3	1	4.8	0.38-59.9	0.24
Edad gestacional 32 SDG	3	1	3.43	0.29-40.9	0.33
Peso al nacer 2000g	5	1	8.0	0.71-90.0	0.09
Choque séptico	9	4	11.25	0.97-130.23	0.049
Insuficiencia renal aguda	9	1	72.0	3.84-1349.6	0.00098

OR= Razón de momios. IC 95%= Intervalos de confianza al 95%

El Cuadro II muestra la proporción de pacientes con estado de choque al ingreso, que en el grupo *control* fue de 4/9 (0.44) mientras que en el grupo de casos fueron casi todos ellos (9/10) obteniendo una Razón de Momios (RM) de 11.25, en el grupo *control* solo hubo un caso con insuficiencia renal aguda (IRA), mientras que en el grupo de casos fueron 9/10 (0.9) los que presentaron esta complicación (RM 72), en un caso no fué posible demostrar la IRA ya que falleció durante la primera hora de estancia en la sala. En este mismo cuadro se muestran los valores de las razones de momios (RM) para diferentes variables hematológicas así como el peso al nacimiento menor a 2000g. Se puede observar que las variables con valor significativo ($p < 0.05$) son el choque y la falla renal y de los valores hematológicos fué la bandemia la que obtuvo una RM de 4.8 con valor $p = 0.24$, se obtuvieron resultados similares para la edad gestacional de menos de 32 semanas (RM=3.43; $p = 0.33$). Las manifestaciones clínicas a nivel abdominal (Cuadro III) que con mayor frecuencia se observaron en

ambos grupos al momento del ingreso fueron: distensión abdominal (84.2%) y dolor a la palpación (73%). Solo en tres pacientes se refiere la palpación de un plastrón y las evacuaciones sanguinolentas solo se presentaron en dos casos y en un *control*; no se encontraron diferencias entre los casos y los controles de todas las características mencionadas, a excepción de la presencia de equimosis abdominal que fue una manifestación hallada con mas frecuencia entre el grupo de pacientes sobrevivientes ($p = 0.01$). Se reportaron hemocultivos positivos en solo cuatro pacientes y correspondieron al grupo de sobrevivientes, los gérmenes aislados fueron: *Klebsiella sp*, *Enterococo*, *E coli* y *Stafilococo aureus*. Se realizó exploración quirúrgica en la mitad de los casos (Cuadro IV) y en todos los *controles*; el procedimiento quirúrgico más utilizado en todo el grupo fué la laparotomía con derivación intestinal y colocación de drenajes (47.3%), sin embargo ésta fue una medida más utilizada en los *controles* (77.7%) que en los casos (20%), siendo en estos últimos la colocación de drenajes el procedimiento más utilizado (50%). Los hallazgos más frecuentes durante laparotomía exploradora (Cuadro V) fue perforación de colon (51.4%), fueron los sitios más afectados sigmoides, colon ascendente y transverso; sin embargo, al analizarlos por separado, el sitio más afectado en los casos fué el íleon terminal. Los sitios en donde se encontró más isquemia y necrosis fueron el colon ascendente y el transverso. Debe tomarse en cuenta que solo en la mitad de los casos se realizó laparotomía explorada

Cuadro III. Datos clínicos a nivel abdominal de los pacientes estudiados

Datos Clínicos	Casos N=10	Controles N=9	OR	P
Distensión abdominal	8 (0.8)	8 (0.88)	0.5	0.6
Disminución de peristalsis	6 (0.6)	6 (0.66)	0.75	0.76
Plastrón palpable	1 (0.1)	2 (0.22)	0.39	0.47
Evacuaciones sanguinolentas	2 (0.2)	1 (0.11)	2	0.06
Equimosis abdominal	2 (0.2)	7 (0.77)	0.07	0.01
Dificultad respiratoria	1 (0.1)	1 (0.11)	0.73	0.89
Dolor a la palpación	8 (0.8)	6 (0.66)	2	0.5
Edema de pared	0	1 (0.11)	ns	*

*este dato no fue calculado por considerar innecesario hacerlo

Cuadro IV. Procedimientos quirúrgicos efectuados tanto en los casos como en los controles

Procedimiento quirúrgico	Casos N=10	Controles N=9	P	OR
Drenajes	5/10	0	0.04	10.8
Laparotomía mas derivación intestinal	2/10	2/9	0.88	0.66
Laparotomía + derivación intestinal+drenajes	2/10	7/9	0.01	0.07
Ningún procedimiento	1/10	0		

Cuadro V. Hallazgos quirúrgicos encontrados en ambos grupos de pacientes

Sitio de perforación	Casos N=10	Controles N=9
Sigmoides	1	2
Colon Transverso	1	1
Colon Ascendente	0	2
Colon Descendente	0	2
Ciego	0	1
Ileon	2	1
total	4	9
Sitio de Isquemia	Casos	Controles
Colon	2	6
Ileon	3	2

Discusión

La mortalidad encontrada en la presente serie de pacientes fué de 52%, similar a la reportada por otros autores,^{25,26} sin embargo, existen también reportes nacionales y extranjeros con mortalidad superior al 60%.^{4,28} En el presente trabajo se observó una situación similar al informe de Aldana y cols,²⁸ ya que en seis neonatos (31.5%) no se administró ningún tipo de alimentación previa a la presentación de la enfermedad y no hubo diferencia en la mortalidad entre los pacientes que sí recibieron fórmula o leche materna y los que se mantuvieron en ayuno. En particular, esta condición compromete las hipótesis tradicionales sobre la fisiopatogenia de la ECN.^{1,7,8,11} Es también importante hacer notar que la edad gestacional de los pacientes de esta serie es mayor comparada con la reportada en el estudio de Howitz,²⁶ donde se revisaron 264 pacientes en estadio III de Bell, con peso y edad gestacional significativamente menores que los de nuestro grupo. Sin embargo, en dos estudios de la Ciudad de México que corresponden a centros de referencia de atención pediátrica de tercer nivel^{5,6} se informan frecuencias hasta de 53% de ECN en estadios II y III en pacientes mayores de 37 semanas de gestación y pesos promedio superiores a 1500g en la mayoría de los pacientes, las mortalidades de ambos trabajos son de 80 y 60% respectivamente. Estos trabajos son descriptivos y no analizan los posibles factores asociados a la elevada mortalidad que reportan y por las características de dichas unidades hospitalarias las poblaciones son comparables a las de nuestro

reporte. Una explicación que puede darse de las características de edades y pesos superiores tanto en los estudios referidos así como en el presente informe al compararlas con la literatura, es por el sesgo de selección de pacientes ya que se trata de unidades de referencia en donde solo se envía a los pacientes que sobreviven las primeras fases de la enfermedad y es probable que la morbi-mortalidad fuese diferente si se considerara a los pacientes más pequeños que probablemente no son trasladados y fallecen más rápidamente en los hospitales donde nacen; esto representa una incógnita que no es factible resolver con este trabajo y requiere de una investigación particular. Las diferencias en la mortalidad del presente estudio con las unidades similares citadas, probablemente se deban entre otros factores a la existencia o no de un sistema de traslado de pacientes bajo la responsabilidad de personal calificado, la selección, evaluación y decisión de traslado de pacientes que no se encuentran en etapas terminales de la enfermedad.

La edad promedio al momento de la cirugía también es menor en el presente grupo, solo 6.1 días en promedio, comparado con 18 días del grupo de Howitz,²⁶ lo cual es explicable ya que se ha descrito que mientras mayor es la edad gestacional es más rápida la edad de presentación de la ECN.^{2,17,18} Tanto en el grupo de Howitz como en el de Grosfeld,^{25,26} la mortalidad se asoció con más frecuencia a edad gestacional menor de 27 semanas y peso menor de 1000g, sin embargo estos no fueron factores de riesgo definitivos en el presente estudio, los datos encontrados parecen no mostrar diferencias reales debido probablemente al tamaño de la muestra. Los datos clínicos al ingreso son similares a los descritos en otras series tanto de prematuros que inician con enterocolitis, como en las de pacientes complicados y no fueron encontradas diferencias que ayudaran a identificar a aquellos que pudieran fallecer de los que tuvieron evolución favorable. Los datos radiológicos son similares a los descritos por Howitz²⁶ en su estudio multicéntrico, siendo los más frecuentes la neumatosis quística y el aire libre abdominal (52% cada uno) comparado con 48% de radiografías con aire libre abdominal en la serie mencionada; el dato de neumatosis quística tan frecuente en pacientes complicados no ha sido reportado en otras series de pacientes quirúrgicos y llama la atención que

tampoco es un dato referido en las unidades de procedencia. Los únicos datos que se encontraron significativos como factores de riesgo asociados a la muerte de esta serie, son: edad gestacional menor de 32 semanas (RM=3.43; p=n.s.), bandemia >5% (RM=4.8; p=n.s.), con mayor consistencia por la significación estadística: el choque séptico (RM=11.25; P=0.049) y la insuficiencia renal aguda (RM= 72.0; p= 0.00098). Aunque ya se ha considerado a la falla orgánica múltiple como factor de riesgo para muerte^{4,27} no hay reportes que consideren a la IRA en grupos de pacientes similares al nuestro; lo anterior tiene implicaciones muy importantes, ya que como mencionan Morecroft y col.¹⁶ la ECN debe considerarse como un padecimiento multisistémico y no necesariamente de exclusividad intestinal por lo cual hay que atender la función de órganos blanco como el corazón y los riñones, fundamental el empleo de terapéuticas con mayor oportunidad hacia la estabilización hemodinámica y también dirigidas hacia la sustitución temporal y/o a la preservación de la función renal, que en teoría mejorarían el pronóstico y disminuirían la elevada mortalidad en aquellos pacientes complicados y que requieren de tratamiento quirúrgico.

Debe destacarse que todos los sobrevivientes cursaron con perforaciones intestinales a diversos niveles, lo cual lejos de ser un factor asociado a mortalidad, le confiere al paciente cierta protección probablemente por la capacidad de expresar y hacer evidente la complicación abdominal y de aquí que las decisiones quirúrgicas se ejecuten con oportunidad. Ocurre una situación similar con aquellos pacientes que presentan cambios de coloración abdominal ya que esta manifestación no deja lugar a duda de la necesidad de intervención quirúrgica. La contraparte corresponde a los pacientes en quienes por evolución insidiosa y menos expresiva que en las condiciones previamente señaladas, las decisiones quirúrgicas pueden retardarse e incluso omitirse, es en ellos en quienes es necesaria la búsqueda de otro tipo de marcadores de la complicación que lleven a decisiones terapéuticas acertadas. De aquí la importancia de elaborar investigaciones como la presente, con sistematización y análisis de las experiencias clínicas. El grupo de pacientes más vulnerables es el que por su extrema gravedad y ante el temor de precipitarles la muerte, el grupo médico-quirúrgico toma la deci-

sión poco cuestionable de instalar solo drenajes en la cavidad abdominal.

Finalmente conviene señalar que la demostración de participación bacteriana en estos pacientes solo se logró en un pequeño grupo y que corresponde a los sobrevivientes; esta observación lleva a pensar que el hecho de identificar un microorganismo participante en la ECN puede mejorar el pronóstico del paciente por la enorme posibilidad de controlar este factor mediante tratamiento específico, sin embargo, se requieren estudios adicionales dirigidos a esclarecer este cuestionamiento.

Referencias

1. **Kosloske AM.** Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr (Suppl)* 1994;396:2-7.
2. **Kliegman RM, Fanaroff M.** Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1984;310:1093.
3. **Bell MJ, Ternberg LJ, Feigin RD.** Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7
4. **Espino CA, Franco-Gutiérrez M, González-Lara CD.** Factores de riesgo en el manejo quirúrgico de la enterocolitis necrosante. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1992; 49:698-699.
5. **Tapia-Rombo CA, Velasco-Lavin MR, Nieto-Caldelas A.** Factores enterocolitis necrosante. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1993;50:650-654.
6. **Mancilla-Ramírez, Vera-Castro F, Martínez Hernández FJ.** Frecuencia de enterocolitis necrosante neonatal en un hospital pediátrico. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1989; 46:485-493.
7. **Kliegman RM.** Models of the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 1990;117(Supl):S2.
8. **Mc Keown RE, Marsh TD, Amarnath U.** Role of delayed feedings and of feedings increments in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1992;121:764.
9. **Mc Kendrick W, Caplan M.** Necrotizing enterocolitis: new thoughts about pathogenesis and potential treatments. *Ped Clin North Am* 1993;40:1047.
10. **Nowicki P.** Intestinal ischemia and necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990;117(Supl):S14.
11. **Clark DA, Miller MJ.** Intraluminal pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990;117(Supl):S64.
12. **Hsueh W, Caplan MS, Sun X, Tan X, MacKendrick W, González-Crussi F.** Platelet-activating factor, tumor necrosis factor, hypoxia and necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:11-17.
13. **Santulli TV, Shullinger JN, Heird WC, Gongaware RD, Wigger J, Barlow B, y cols.** Acute necrotizing enterocolitis in infancy: a review of 64 cases. *Pediatrics* 1975;55:376-87.
14. **Israel EJ.** Neonatal necrotizing enterocolitis, a disease mucosa barrier. *Acta Paediatr Suppl* 1994;396:27-32.

15. **Deitch E.** Role of bacterial translocation in necrotizing Suppl 1994;396:33-6.
16. **Morecroft JA, Spitz L, Hamilton PA, Holmes SKJ.** Multisystem organ failure of the newborn? Acta Paediatr Suppl 1994;396:21-23.
17. **Uauy DR, Fanaroff M, Korones BS, Phillips AE, Wright LL.** Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Biodemographic and clinical correlates. J Pediatr 1991;119:630.
18. **Rowe IM, Reblock KK, Kurkchubasche GA, Healey JP.** Necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants. J Pediatr Surg 1994;29:987.
19. **Villegas-Silva R.** Enterocolitis necrosante: revisión de su fisiopatología y tratamiento en Temas de Pediatría. Neonatología. México Ed. Interamericana-Mc Graw-Hill; 1996.p.23-26.
20. **Piña-Ceballos VM, Acosta C, Hernández- Castillo AJ, García-Contreras RF.** Enterocolitis necrosante. Revisión de 20 casos. Bol Méd Hosp Infant Méx 1988;45:316-320.
21. **Flores-Nava G, Joachin-Roy H, Rodríguez-Cueto G.** Factores de riesgo en la enterocolitis necrosante neonatal. Bol Méd Hosp Infant Méx 1993;50:645-649.
22. **Escobedo-Chávez E, Torres-Lozano C, Franco-Del Río G, Lavalle-Villalobos A.** Enterocolitis necrosante neonatal: correlación clínico-patológica. Experiencia de 6 años. Bol Méd Hosp Infant Méx 1986;43:565-569.
23. **Bell MJ.** Peritonitis in the newborn-currente concepts. The Pediat Clin North Am 1985;32:1181-1201.
24. **Udall NJ.** Gastrointestinal host defense and necrotizing enterocolitis. J Pediatr 1990;117(Supl):533.
25. **Grosfeld JL, Molinan F, Chaet M, Engum SA, West KW.** Gastrointestinal perforation and peritonitis in infants and children: Experience with 179 cases over ten years. Surgery 1996;120:650-5.
26. **Howitz JR, Lally KP, Chev HW, Vázquez WD, Grosfeld JL.** Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: a multicenter review. J Pediatr Surg 1995;30:994-8.
27. **Schober PH, Nassiri J.** Risk factors and severity indices in necrotizing enterocolitis. Acta Paediatr Suppl 1994;396:49-52.
28. **Aldana-Valenzuela C, Mannino FL.** Perforaciones intestinales espontaneas en recién nacidos. Una forma de enterocolitis necrosante. Bol Med Hosp Infant Mex 1989;46:30-34