

11237
2ej
101



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO
"LA RAZA" DEL I. M. S. S.

**"Frecuencia de Aislamiento de los Germen
Anaerobios en la Enterocolitis Necrosante"**

TESIS RECEPTACIONAL

PARA OBTENER EL GRADO DE :
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :
DR. CARLOS PINACHO DAZA

TESIS RECEPTACIONAL
CARRERA DE PEDIATRIA MEDICA
CARRERA DE PEDIATRIA MEDICA

México, D. F.

1984





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	pag.
1.= ANTECEDENTES CIENTIFICOS	1
2.= PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
3.= OBJETIVOS	7
4.= HIPOTESIS	8
5.= HIPOTESIS ALTERNA	9
6.= CRITERIOS DE INCLUSION	10
7.= CRITERIOS DE EXCLUSION	11
8.= CRITERIOS DE NO INCLUSION	12
9.= TAMAÑO DE LA MUESTRA	13
10.= METODO	14
11.= TECNICA LABORATORIO	15
12.= UNIVERSO DE TRABAJO	17
13.= METODO ESTADISTICO	18
14.= MATERIAL	19
15.= RESULTADOS	20
16.= TABLAS Y GRAFICAS	22
17.= CONCLUSIONES	26
18.= BIBLIOGRAFIA	27

La enterocolitis necrosante es una patología del recién nacido habitualmente del pretérmino, sometido a estres; Dicho padecimiento ya se encuentra reportado por Seiborn en 1835 (18).

En 1891 Genersich reporta esta entidad en una serie de 45 recién nacidos prematuros que presentan vómitos, distensión abdominal y - cianosis, al estudio post mortem encuentra zonas de inflamación y - perforación a nivel de ileo terminal sin mecanismo obstructivo (21).

En 1915 Rudnew describe dicho síndrome en recién nacidos de madres con amniotitis y fiebre (19).

Willi en 1944 lo denomina con el término de enteritis maligna, en niños menores de 3 meses de edad, que evolucionan fatalmente, encuentra en el 72% úlceras de ileon terminal con varias perforaciones (19).

En 1953 Smich y Quairs en Australia describen el síndrome clínico y puntualizan que el recién nacido pretérmino es el más susceptible.

Martin J. Bell en 1978 establece las bases clínicas y radiológicas de esta entidad y la clasifica en estadios para unificar criterios, - de utilidad hasta la actualidad (3).

ESTADIO I (Sospechoso):

- 1.- Uno o más factores de estres perinatal
- 2.- Manifestaciones sistemicas;
 - a).- Distermias
 - b).- Letargia
 - c).- Apnea
 - d).- Bradicardia
- 3.- Manifestaciones gastrointestinales;
 - a).- Pobre ingesta
 - b).- Sangre oculta en heces
 - c).- Distensión abdominal
 - d).- Residuo gástrico
- 4.- Radiología;
 - a).- Distensión de asas de ileo

ESTADIO II (Definitivo):

- 2 -

- 1.- Uno o más factores de estres perinatal
- 2.- Marcada distensión abdominal
- 3.- Sangre oculta en heces persistente o hemorragia gastrointestinal
- 4.- Radiología;
 - a).- Aumento del patron gaseoso
 - b).- Asas intestinales rígidas
 - c).- Neumatosis intestinal y/o hepática

ESTADIO III (Avanzado):

- 1.- Uno o más factores de estres perinatal
- 2.- Signología del estadio I y II persistente
- 3.- Deterioro rapido de signos vitales
- 4.- Evidencia de choque o hemorragia gastrointestinal
- 5.- Radiología;
 - a).- Aire libre en cavidad peritoneal

La frecuencia de enterocolitis necrosante varia de 2.5% a 15% en los recién nacidos que ingresan a los servicios de Terapia intensiva. Es más frecuente en los pretermino y los de termino con bajo peso para su edad gestacional. El peso promedio de estos pacientes varia de 1,200 gr a 2,000 gr, existiendo practicamente en todos antecedentes de estres perinatal (6,19-21).

La enterocolitis necrosante en las últimas decadas es la causa más común de cirugía abdominal de urgencia.

La mayoría de los autores concluyen que lo más importante es el tratamiento preventivo.

ETIOPATOGENIA:

Multiples factores contribuyen en la etiopatogenia de la enterocolitis necrosante. Tres de ellos son esenciales: Isquemia intestinal, colonización bacteriana y alimentación temprana con formulas hiperosmolares (2,3,8,13,16,19).

Otros factores referidos son: el trauma obstétrico, malformaciones congénitas de intestino, ingestión de líquido amniótico infectado y reacción de Swartman (16,19).

La isquemia intestinal puede presentarse bajo varias condiciones en el neonato, en las que se incluyen: vasoespasmo, trombosis y otros estados patológicos que ocasionan disminución de la micro circulación intestinal.

El vasoespasmo resulta de la isquemia selectiva de la circulación esplácnica condicionada como mecanismo de defensa fisiológico para mantener bien oxigenados los órganos vitales. Diversas teorías se han descrito para explicar dicho fenómeno. Una de ellas se refiere como "El reflejo del mamífero acuático", que consiste en una desviación selectiva de la sangre hacia el corazón y cerebro, mediante una marcada disminución de la circulación mesentérica, renal y vascular periférica (24).

Lord observa este fenómeno en un grupo importante de recién nacidos con perforación intestinal los que en el 80% presentan periodos significativos de asfixia y choque durante la etapa perinatal - (16,21).

Touloukian demuestra en estudios experimentales la respuesta - circulatoria del tracto digestivo durante la asfixia seguida de periodos de reanimación y encuentra una disminución de la perfusión - sanguínea en colon proximal en 35%, porción distal de yeyuno 50%. - En los cerdos sacrificados encuentra colapso de la red capilar de la mucosa, submucosa y disminución de los globulos rojos en los capilares, siendo éstos cambios más importantes a nivel de ileon y colon. Cambios similares pero de menor importancia se encuentra en estómago (8,24).

La asfixia o periodos de hipoxia condicionan isquemia circulatoria selectiva del tubo digestivo, produciendo daño vascular con fragilidad capilar y aumento de la permeabilidad, hemorragia focal con necrosis inicialmente a nivel de la mucosa y reacción inflamatoria transmural, perforación intestinal, proliferación e invasión bacteriana, peritonitis, sepsis y muerte (9,13,16,19).

En el estudio realizado por Button sobre cateterización de la - arteria umbilical, reporta como factor predisponente la producción:

de trombosis y tromboembolismos microscopicos. Observa mayor frecuencia cuando la localización del cateter esta situado por arriba de la arteria mesenterica (21,24).

Harrison y cols. demostraron cambios estructurales consistentes en agregación plaquetaria en la lámina propia de los vasos, lo que ocasiona oclusión vascular con disminución de la perfusión sanguínea e isquemia (24).

La colonización bacteriana del intestino es un factor importante en la etiopatogenia de éste padecimiento, se reportan hemocultivos positivos en un 29%, de la larga lista de microorganismos infectantes. La E. coli se encuentra en el 56%, los otros menos frecuentes son: Klebsiella, Estafilococo aureus y Pseudomonas, tanto en sangre como en heces (2,22).

Martin J. Bell en un grupo de 27 pacientes con enterocolitis necrosante con manifestaciones gastrointestinales y neumatosis intestinal reporta los siguientes organismos aislados en cultivos de aspiración gástrica y heces fecales. A nivel gástrico; en primer lugar la Klebsiella neumonie con 40.7%, en segundo lugar el Stafilococcus epidermidis con 30%, en tercer lugar la E. Coli con 22.2%, y por último el Estreptococo beta hemolitico con 7.4% y el Bacteroides frágilis con 3.7%. En los coprocultivos observan el mismo orden de frecuencia; la Klebsiella neumonie con 57%, Estafilococo epidermidis con 53.8%, la E.coli con 50%, el estreptococo beta hemolitico con 26.9% y el bacteroides frágilis en 11.5% (4).

La frecuencia de aerobios gram negativos en cultivos gástricos fué del 59.3%, los gram positivos en 44.4%, mientras que para anaerobios desarrollados en este sitio unicamente gram negativos en 3.7%.

En heces fecales los aerobios gram negativos en 81.5% y los gram positivos en 74.1%. Y para anaerobios gram negativos en el 29.6% - y los gram positivos en el 7.4% (4)

En el grupo control constituido por 41 recién nacidos con patología pulmonar y prematurez, con toma de muestra en forma identica, la incidencia de gérmenes en aspiración gástrica para aerobios gram positi--

vos 70.7%, gram negativos 51.2%. Los anaerobios; gram positivos- 2.4% y gram negativos 26.7% (4).

Recientemente se ha postulado que la participación de los gérmenes anaerobios desempeñan una función central en la etiopatogé-- nia de este padecimiento.

El *Clostridium perfringens*, *C. botirucum* y *Bacteroides frági- lis* son productores de neuroaminidasa la cuál produce lesión en - la membrana plasmática del eritrocito dejandolo expuesto al antígen- o de Thomson (antígeno T). Se puede descubrir la presencia de - este antígeno por pruebas serológicas rápidas ,sensibles y repro- ducibles. Un título positivo de antígeno T sugiere el diagnóstico- de enterocolitis necrosante (8).

Se han reportado varios brotes de enterocolitis necrosante - durante los cuales se aislaron cepas de *Clostridium* y *Bacteroides* de los paciente (9).

Kliegman y Farenoff (15) reportar 7 casos de este padecimiento - en el que el *Clostridium perfringens* ocupa el 4o. lugar de los bac- teroides más comunmente encontrados en líquido peritoneal obte-- nido durante la intervención quirúrgica (15).

Recientemente se ha encontrado mayor participación de *Clostri- dium difficile* en los casos graves que evolucionan a perforación - y muerte (8,10,15,16).

En el estudio realizado por Sherertz (22) encuentra en una pobla- ción de 37 neonatos, cultivos positivos a *Clostridium difficile* -- en 5 neonatos sintomáticos y 17 asintomáticos. Cuatro de los --- pacientes asintomáticos desarrollaron posteriormente enterocoli- tis necrosante.

Cashore (9) encuentra en 72% de positividad en pacientes con - el padecimiento ya confirmado y 77% en pacientes con sospecha de- enterocolitis necrosante, comparandolo con un grupo control asin- tomático en que se encuentra solamente en el 30% en coprocultivos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enterocolitis necrosante es una entidad nosológica multifactorial que afecta al recién nacido con las características mencionadas anteriormente, en que los microorganismos bacterianos intervienen en forma importante y de éstos los anaerobios. Por lo que es de importancia conocer la frecuencia con que se aíslan estos microorganismos en nuestro medio.

OBJETIVOS

Conocer la frecuencia de aislamiento de gérmenes --
anaerobios en pacientes con enterocolitis necrosan-
te en nuestro medio.

HIPOTESIS

En la etiopatogenia de la enterocolitis necrosante la participación de gérmenes anaerobios es una de las más importantes, por lo que la frecuencia de su aislamiento en nuestro medio, es elevada.

HIPOTESIS ALTERNA

En la etiopatogenia de la enterocolitis necrosante , la participación de los gérmenes anaerobios no es importante - por lo que la frecuencia de su aislamiento en nuestro medio - es baja.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1.- Grupo problema:

- a).- Recién nacidos que cumplan con los criterios descritos por Bell.

2.- Grupo control:

- a).- Recién nacidos que no cumplan con los criterios descritos por Bell.
- b).- Que presenten problema respiratorio, prematuridad o de hiperbilirrubinemia.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1.- Grupo problema:

- a).- Los que fallezcan en las primeras 24 hrs.
- b).- Que estén recibiendo tratamiento antimicrobiano por más de 24 hrs.

2.- Grupo control:

- a).- Que tengan tratamiento antimicrobiano por más de 24 hrs.
- b).- Que cursen con problema diarreico.

CRITERIOS DE NO INCLUSION

No existen para este trabajo.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

El número de pacientes será el detectado del primero de Octubre al 30 de Noviembre de 1983.

El grupo control será el doble de pacientes que el grupo problema.

M E T O D O :

1.- Grupo problema:

- a).- Se tomará muestra para coprocultivo y hemocultivo con - técnica estéril.
- b).- Los pacientes que evolucionan a estadios III de Bell - que sean sometidos a cirugía, se tomará cultivo del líquido peritoneal al momento de la cirugía.

2.- Grupo control:

- a).- Se tomará muestra para coprocultivo con técnica estéril.
- b).- El hemocultivo se tomará con técnica estéril en el momento de la toma de muestras para sus exámenes rutinarios.

TECNICA DE LABORATORIO

Los hemocultivos y coprocultivos fueron tomados con técnica esteril.

En el grupo control los hemocultivos se obtuvieron al momento de la toma de exámenes rutinarios o de control de hiperbilirrubinemia.

La muestra de heces se pasó por etanol al 96% vol/vol y posteriormente se inoculó con CCFA, se incubó en anaerobiosis hasta 37°C por 48 hrs. Si se obtiene morfologías coloniales se realiza estudio de florecencia y se dividen en anaerobios facultativos y anaerobios estrictos, éstos últimos se incuban en caldo de tioglicolato y se incuban a 37°C por 24 hrs. para hacer la identificación bioquímica.

Los hemocultivos fueron cultivados en anaerobiosis en medios de gelosa sangre heminamenadiona, gelosa sangre -- alcohol fécil etílico, y gelosa sangre soia. Además se sembró en CALDO DE TIOLICOLATO ENRIQUECIDO.

UNIVERSO DE TRABAJO:

El estudio se llevará a cabo en los servicios de Urgencias Pe
diátricas y Neonatología del Hospital General Centro Medico La -
Raza.

METODO ESTADISTICO

PORCENTAJES Y BARRAS

Se estudiaron 45 pacientes que ingresaron a los servicios de Urgencias Pediátricas y Neonatología del Hospital General Centro Médico La Raza, los cuales se dividieron en 2 grupos;

El primer grupo o "Grupo problemá" constituido por 15 neonatos que cumplen con los criterios descritos por Bell, todos se encontraban en el estadio II y ninguno evolucionó al estadio III; de los cuales 10 del sexo masculino y 5 del sexo femenino, con edad de 1 a 11 días con un promedio de 2.3 días. La edad gestacional de 31 a 40 semanas con promedio de 37 semanas. Los productos de Gesta I a VIII con promedio de 2.73. En 14 de los pacientes se determinó sufrimiento fetal agudo reflejado en Apgar bajo y Silverman alto, que en 2 pacientes ameritó manejo con intubación orotraqueal. En dos se requirió de forceps y 5 pacientes se obtuvieron por vía abdominal.

Ninguno de los pacientes fué tratado con antimicrobianos por más de 24hrs. En 10 de los pacientes se inició la alimentación temprana al seno materno o leche modificada en proteínas al 13%. Todos los pacientes con distensión abdominal.

El segundo grupo o "Grupo control" constituido por 30 neonatos -- que ingresaron por prematuro o síndrome icterico, de los cuales -- fueron 14 femeninos y 16 masculinos con edad de 1 a 11 días con un promedio de 4.36 días.

La edad gestacional de 32 a 40 semanas con promedio de 38.4 semanas. Los productos de Gesta I a VIII con promedio de 2.3; Se determinó sufrimiento fetal agudo en un solo caso con presencia de líquido meconial. El Apgar y Silverman del resto de los pacientes varió de 8-9 /1-0 respectivamente. Se utilizó forceps en 2 pacientes. Se inició alimentación temprana en 28 pacientes (93%) y ninguno de ellos presentó distensión abdominal, vómitos ni sangre en heces.

Ninguno de los pacientes desarrollo signos compatibles con enterocolitis necrosante en el transcurso de su estancia. Todos los pacientes fueron dados de alta del servicio en buenas condiciones generales.

RESULTADOS

Grupo problema; Todos los hemocultivos fueron negativos.

En los coprocultivos se desarrollaron 3 de 15 muestras (fig.5) siendo el 20% de los casos (fig.3).

Todos los casos positivos tenían factores de riesgo comunes como se indica en la fig.No. 1.

Los gérmenes encontrados en el estudio fueron Clostridium perfringens en dos casos y Bacteroides fragilis en un caso.

fig. No. 1

Caso No.	gérmen	edad gest.	Apgar	Silv.	Dist.	Neumat.	Sangre heces	Otros
10	Clostrid. perfring.	30	5	4	si	si	si	
11	Bacteroid. fragilis	40	6	4	si	si	si	cateter vaso umb.
12	Clostrid. perfringens	40	5	4	si	si	si	intub. orotraq.

La mayor frecuencia de positividad en los coprocultivos fué para aerobios (fig.5) encontrándose en 14 de 15 - muestras con un porcentaje de 93%, lo cuál está en relación con lo publicado por diversos autores (2,4,22)

Todos los casos positivos para anaerobios también desarrollaron gérmenes aerobios.

El grupo control; Todos los hemocultivos fueron negativos.

El desarrollo positivo en coprocultivos fué en 2 de los 30 casos estudiados (fig.5),correspondiendo al 6.6% (fig.4). Se presentó en pacientes a término y que no presentaban factores de riesgo para enterocolitis necrosante.

Ninguno de ellos desarrolló la enfermedad. Se hace una relación de los mismos factores de riesgo que el grupo problema como comparación (fig. 2).

Los gérmenes anaerobios fueron ; En un paciente Clostridium perfringens y en el otro paciente Bacteroides fragilis .

Fig. 2

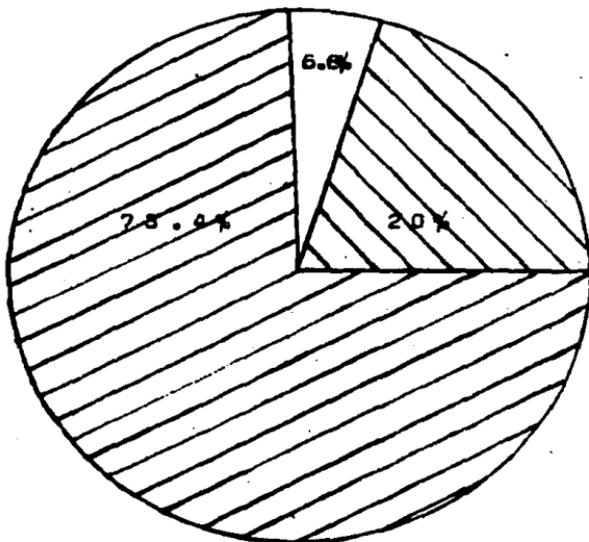
caso no.	gérmenes	edad gest.	Apgar	Silv.	Dist.	Neumat.	Sangre heces	otros
25	Clostrid. perfringens	40	7	1	no	no	no	
26	Bacteroid. fragilis	40	8	0	no	no	no	

También en este grupo de pacientes el desarrollo de gérmenes aerobios fué elevada siendo positivo en 24 de 30 muestras (fig. 5), correspondiendo al 80% de los casos estudiados (fig. 4).

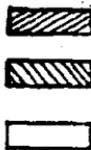
Todos los casos en que se aislaron gérmenes anaerobios también desarrollaron gérmenes aerobios.

PORCENTAJE DE POSITIVIDAD
GRUPO PROBLEMA

FIG. No. 3



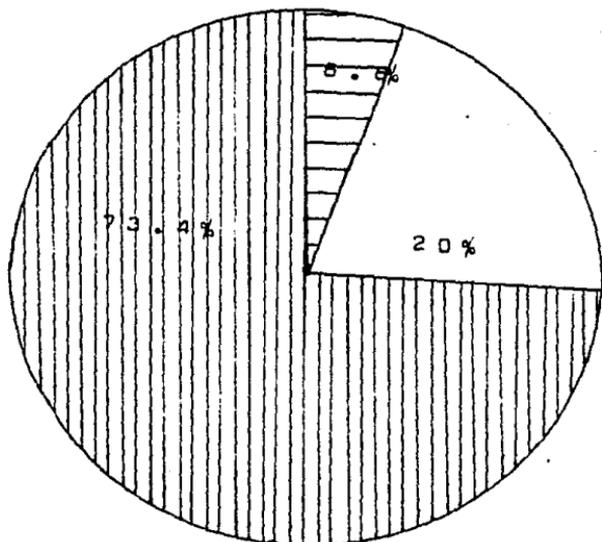
AEROBIOS: 73.4%
ANAEROBIOS: 20%
YAEROBIOS
NEGATIVOS: 6.6%



PORCENTAJE DE POSITIVIDAD

GRUPO CONTROL

FIG. No. 4



GERMENES AEROBIOS Y ANAEROBIOS: 6.6%

GERMENES AEROBIOS: 73.4%

ESTUDIOS NEGATIVOS: 20%

No. DE CASOS CON COPROCULTIVOS POSITIVOS

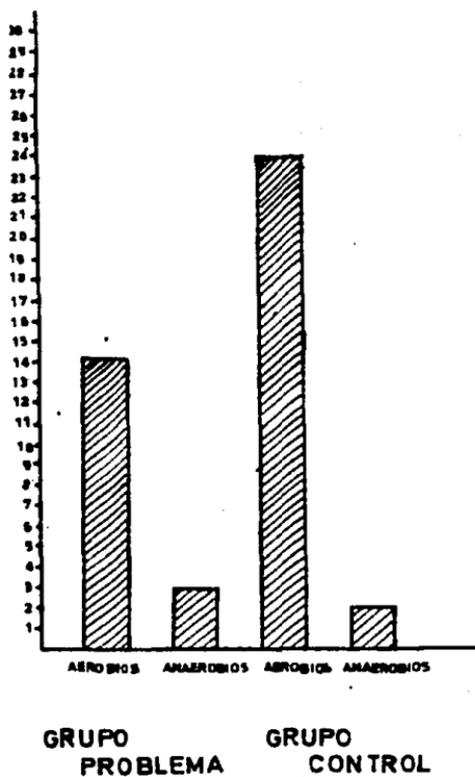


FIG. No. 5

Fig. No. 6

POSITIVIDAD DE ANAEROBIOS EN COPROCULTIVOS

ORGANISMO	PROBLEMA	CONTROL.
<i>Clostridium perfringes</i>	2	1
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	1

Este estudio demuestra que la frecuencia con que se aíslan los gérmenes anaerobios en la enterocolitis necrosante es baja, como lo reportan algunos autores (2,4,22), y por lo tanto su participación en la etiopatogenia de este padecimiento también es mínima, y va a depender de las manifestaciones clínicas que presente el paciente para sospechar en estos gérmenes, ya que corresponden a flora habitual del intestino humano.

A pesar de la cantidad tan pequeña de la muestra el estudio refleja la frecuencia de los gérmenes anaerobios en pacientes con enterocolitis necrosante estadio II de Bell (3). Por lo que consideramos de importancia seguir la búsqueda de estos gérmenes como método rutinario principalmente en pacientes que evolucionan tórpidamente y son sometidos a cirugía.

Algunos autores encuentran participación mayor de los gérmenes anaerobios en pacientes que evolucionan hacia la perforación y muerte (8,10,15,16).

- 1.- Balow B., Santulli T., Heird W. C.: An experimental study of - acute neonatal enterocolitis. The importance of breast milk. - J. Pediatr Surg. 9: 587, 1974.
- 2.- Barlow B., Santulli T.: Importance of multiples episodes of - hipoxia or cold stress on the development of enterocolitis - in the animal model. Surgery 77: 687, 1975.
- 3.- Bell M. J., Fernberg J. L., Marshal R., Feinding R. D., Keating J. P., Barton L., Brotherton T.: Neonatal enterocolitis necrotizing. Annals of Surgery 187: 1, 1978.
- 4.- Bell M. J., Fernberg J. L., Feinding R. D., Brotherson T.: Evalua - tion of gastrointestinal microflora in necrotizing enteroco - litis. Journal Pediatr 92: 589, 1978.
- 5.- Boley R. N., Stoneestreet B.S., Peter G., Oh W.: Alterations - in stool flora resulting from oral Kanamicin profilaxis of - necrotizing enterocolitis. J. Pediatr 93: 857, 1978.
- 6.- Book L.S., Herbst J.J., Atherson S.O.: Necrotizing enterocoli - tis in low-birth-weight infants fed an elemental formula. J. pediatrics 87: 602, 1975.
- 7.- Brown G.E.: Preventing necrotizing enterocolitis in neonates. Jama 240:2452, 1978.
- 8.- Brown G.E., Swet Y.A.: Enterocolitis necrotizing neonatal. - Clin. Ped. Nte. Am. 5: 1127, 1982.
- 9.- Cashore W.J., Peter G., Laverman M., Stonestreet B.S., Oh W.: Clostridia colonization and clostridial toxina in neonatal - necrotizing enterocolitis. J. Pediatrics 98: 308, 1981.
- 10.- Donta S.T., Myers M.G.: Clostridium difficile toxin in asinto - matics neonates. J. Pediatrics 100: 431, 1982.
- 11.- Dudgeon D. L., Coran A.G., Lauppe F.A.: Surgical manegement of acute necrotizing enterocolitis. J. Pediatrics Surg. 8: 607, - 1973.

- 12.- Echevarria Y. J. L., Ruelas O. G., Jasso G. L.: Sangre en heces como ayuda para el diagnóstico de enterocolitis necrosante. Bol. med. hosp. inf. Mex. 38: 771, 1981.
- 13.- Frantz I. D., L'Heureux P. L., Engel R. R.: Necrotizing enterocolitis. J. Pediatrics 86: 259, 1975.
- 14.- Hellwege H. H.: Necrotizing enterocolitis. Lancet 1: 802, 1977.
- 15.- Kliegman R. M., Fanaroff A. A., Izant R., Spack W. T.: Clostridia as pathogens in neonatal necrotizing enterocolitis. J. Pediatrics 95: 287, 1979.
- 16.- Kliegman R. M.: Neonatal necrotizing enterocolitis. Implication for an infectious disease. Pediatr. Clin. North. Am. 26: 327, 1979.
- 17.- Kosloske A. M., Ullrich J. A., Hoffman H.: Fulminant necrotizing enterocolitis associated with clostridia. Lancet 2: 1014, 1978.
- 18.- Kosloske A. M., Hoffman H.: Necrotizing enterocolitis in neonates. Surgery gynecol and obst. 148: 259, 1979.
- 19.- Mizrahi A., Barlow B., Berdon W.: Necrotizing enterocolitis in premature infants. J. Pediatrics 66: 697, 1975
- 20.- Pawel K. G.: Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. J. Pediatrics 88: 840, 1976.
- 21.- Santulli H. T., Schulliger J. N., Heird W. C.: Acute necrotizing enterocolitis in infancy. A review of 64 cases. Pediatrics 55: 376, 1974.
- 22.- Sherertz R. J., Sarubi A. F.: The prevalence of clostridium difficile and toxin in a nursery population: A comparison between patients with necrotizing enterocolitis and asymptomatic group. J. Pediatrics 100: 435, 1982.
- 23.- Stool J. B., Nahmias J. A., Wilkliffe C., Brann W. A., Dowel V. R., Whaley D. N.: Bacterial toxin and neonatal necrotizing enterocolitis. J. Pediatrics 96: 114, 1980.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 29 -

- 24.- Touloukian R. J., Posch J. N., Spencer R.: The pathogenesis of ischemia in asphyxiated neonatal piglets. J. Pediatrics surg. 7: 194, 1972.
- 25.- Touloukian R. J.: Neonatal necrotizing enterocolitis. Surg. Clin. Nte. Am. 56: 281, 1976.
- 26.- Uribe O. A.: Tesis; Enterocolitis necrosante en el recién nacido. C.M. La Raza 1980.