

11237
205
19.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS MEDICOS DEL D. D. F.
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA MEDICA
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION
EN PEDIATRIA MEDICA**

**"FACTORES PREDISPONENTES DE
ENTEROCOLITIS NECROSANTE"**

**TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA
P R E S E N T A :
DR. MANUEL VEGA LOPEZ
PARA OBTENER EL GRADO DE
E S P E C I A L I S T A E N
P E D I A T R I A M E D I C A**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. PEDRO PATIÑO VALDEZ**

1991

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

I N D I C E

	pag.
1.-Introducción.....	6
2.-Material y Métodos.....	10
3.-Resultados.....	11
4.-Discusión.....	24
5.-Conclusiones.....	27
6.-Resumen.....	30
7.-Bibliografía.....	31

INTRODUCCION

La Enterocolitis Necrosante (ECN), es una enfermedad de alta letalidad en el recién nacido y ha sido de gran interés en las pasadas décadas. Su característica es la necrosis de la pared intestinal frecuentemente acompañada de perforación y muerte. No parecido a otras urgencias neonatales su tratamiento puede ser susceptible de operación en muchos casos.

La etiología es aún oscura y es considerada multifactorial: isquemia intestinal, infecciones, leche de vaca y dieta hiperosmolar; son algunos de los factores con que se asocia la patogénesis de la ECN en los recién nacidos. Muchos otros factores también han sido relacionados, cuando ocurre esta enfermedad, pero algunos aún están en controversia.

La opinión general es que requiere un fondo isquémico de la mucosa, junto con el daño, la presencia de una bacteria en la luz intestinal ha sido de gran significado en los factores etiológicos.

La lesión patológica importante, es el daño a la mucosa con necrosis e involución del íleo y colon, con excepción del duodeno. La perforación ocurre usualmente en la región iliocecal, donde la pared del intestino es extremadamente delgada.

Se presenta primordialmente en los recién nacidos prematuros, que están sujetos a hipoxia perinatal, a fines de la primera o segunda semana de vida, incluyéndose además otras causas (bajo peso, infección materna, sufrimiento fetal, infección entérica, policitemia, exanguinotransfusión, etc.), con manifestaciones clínicas como: retención gástrica, vómito, distensión abdominal, generalmente diarrea con sangre, i imagen de neumatosis intestinal o intrahepática, o ambas en la radiografía abdominal; por lo que la radiografía intestinal es la más sensitiva y específica prueba para confirmar el diagnóstico.

La ECN, se ha identificado y comunicado desde el siglo pasado (7,9), hasta la actualidad. Simpson en 1838 (9), describió 233 casos de peritonitis mortal iniciada in útero; Zillner (9), en 1984 comunicó cuatro recién nacidos con perforación de colon sigmoidees y en 1981 (9), Paltayf publicó cinco casos de perforación intestinal en el periodo neonatal. En amplia revisión de la literatura efectuada por Pochaczovsky (18), se recopilan 311 casos, predominantemente neonatos con diagnóstico presuntivo de ECN, 181 de los cuales tuvieron necrosis idiopática y neumatosis del intestino, con perforación o sin ella, 15 de ellos referidos como enterocolitis necrosante idiopática y 17 como apendicitis gangrenosa.

El término ECN se acuñó en 1953 en la literatura alemana (9), generalizándose en 1964 en la literatura anglosajona (2); aunque en nuestro medio, así como en otros países, se denominaba a ésta entidad como Neumatosis Intestinal (11, 13).

Debido a la confusión que proporcionaba el término neumatosis intestinal utilizado a distintas edades, se decidió nombrar ECN a una entidad perfectamente definida en la etapa neonatal, eliminando a su vez otros términos equivalentes como: íleo funcional, peritonitis, perforación intestinal espontánea o idiopática, enteritis maligna, enterocolitis isquémica, colitis necrosante e infarto intestinal neonatal; y utilizados previamente (18,20,24).

Uno de los estudios más extensos y detallados, desde el punto de vista anatomopatológico es el de Santulli (20), que incluyó 57 casos, quien describe desde el punto de vista macroscópico: intestino dilatado, hemorrágico, de color grisáceo y necrótico, lo cual depende de la extensión de las lesiones, con gran friabilidad de las zonas adyacentes que a simple vista parecen normales. Yu en 1984 (25), publicó un trabajo con los factores de riesgo perinatal que condicionan ECN. En los últimos años se encuentra una amplia bibliografía acerca de esta entidad (6,8,9,12,15,16,21,22,25), la cual habla de la importancia que presenta el conocimiento de

la misma.

Con el principio de un diagnóstico temprano, la presente revisión, trata de establecer los factores más frecuentes que predisponen a la ECN; con el beneficio de establecer un tratamiento oportuno.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se estudiaron a todos los recién nacidos, que habían fallecido con el diagnóstico de ESN en el Hospital Pediátrico de Azcapotzalco de Servicios Médicos del D.D.F.; en el periodo comprendido entre el 10. de julio de 1982 y 30 de junio de 1986. A todos los pacientes se les estudiaron los siguientes parámetros: edad gestacional, peso, sexo, antecedentes de hipoxia neonatal e infección materna, procedimientos médico-quirúrgicos tales como exanguinotransfusión, presencia de infección enteral o generalizada, tipo de alimentación y estados de hiperviscosidad. Arbitrariamente se dió una puntuación del 1 al 5, a los factores que con mayor frecuencia se presentaron dado que algunos pacientes presentaban varios factores, los cuales no repercutían importantemente; siendo que otros con menos factores desarrollaban la misma patología, teniendo entonces que para un factor que se presentó del 0-20% de los casos asignamos 1 punto; para los presentados del 21-40%, 2 puntos; del 41-60%, 3 puntos; del 61-80% 4 y del 81-100% 5.

R E S U L T A D O S

En el total de recién nacidos, que cumplieron con el criterio diagnóstico de BDN, catorce (58.4%) fueron del sexo masculino y diez (41.6%) del sexo femenino (gráfica No. 1). La edad gestacional promedio fué de 34.4 semanas, con una variación de 25 a 40 semanas; la edad extrauterina de los pacientes a su ingreso estuvo comprendida entre 1 y 23 días, con una media de 8.04 días. La muerte se presentó en los 2 primeros días de vida y hasta los 34 días como máximo, con un promedio de 18.6 días. El peso registrado a su ingreso varió de 700 g. a 3225 g. con una media de 1923 g.; 17 de los pacientes con peso menor de 2500 g.. El antecedente de infección materna, sólo se obtuvo en un paciente y en el resto no se contó con el antecedente. La ruptura prematura de membranas, se observó en 3 casos (12.5%), 2 de ellos con 24 horas de evolución y otro con 5 días. La presencia de amniocítis y placenta previa sólo se presentó en 1 caso respectivamente; sufrimiento fetal en 9 pacientes (37.5%) e hipoxia neonatal en 6 (25%). La colocación de catéter en arteria umbilical y exanguinotransfusión se presentó únicamente en 1 paciente. La alimentación fué iniciada en 23 pacientes (95.8%); 19 de ellos (79%) durante el primer día de vida; con una variación de 1 a

6 días y media de 1.5 días. De estos sólo 6 pacientes (25%), tuvieron el antecedente de haber sido alimentados al seno materno; por lo tanto la ausencia de lisozima en la leche se vió en 17 pacientes, los cuales fueron alimentados con leche maternizada. La alimentación se realizó en 17 pacientes con dilución al 13% y en 3 al 6.5%. En 13 pacientes (54.16%) los incrementos de leche sobrepasaron la capacidad gástrica. El 25% cursaron con intolerancia a disacáridos, realizándose el diagnóstico por clínica y uso de tira reactiva clinitest. -- Veinte (83.3%) cursaron con infección entérica o generalizada y en el resto no se fundamentó. Las cifras de hematocrito en la población oscilaron entre 33 y 78% con una media de 54.75% y sólo en 8 (33%) se demostró policitemia, con hematocritos por arriba de 60% (cuadro No. 2).

El número de muertes en general, así como el de defunciones y porcentaje por año de EGN se ha observado que aumenta paulatinamente en los últimos 4 años (cuadro No. 1 y gráfica No. 2). El aumento posiblemente es debido al incremento de pacientes que acuden al hospital o al mayor conocimiento de la entidad. El orden de frecuencia en que se presentaron todos y cada uno de los factores predisponentes se muestra en el cuadro No. 2, siendo más frecuente la infección entérica o generalizada en el 83%; prematuridad en un 79%, junto con la alimentación temprana; el peso bajo en el 70% de los ni-

Nos y otros factores como la hipoxia neonatal e intolerancia a azúcares en un 25%.

Los datos de edad gestacional, peso, número de factores y puntos acumulados se observan en el cuadro No. 3, se correlacionaron entre sí y se esquematizan en las gráficas 3-6; en éste cuadro podemos apreciar el número de puntos acumulados en el estudio, con un máximo de 34 puntos con 10 factores predisponentes en un prematuro hipotrófico. En un paciente se totalizó un mínimo de 9 puntos con 2 factores que fué un recién nacido de término eutrófico. La correlación entre peso y edad gestacional, demostró que a mayor peso, mayor edad gestacional, $r = +0.83$ (gráfica No. 3). El número de factores predisponentes es inversamente proporcional a la edad gestacional obteniéndose una $r = -0.59$ (gráfica No. 4). El número de factores predisponentes fué mayor a menor peso (gráfica No. 5). Por último, el número de puntos acumulados correlacionado con el peso, refleja que el mayor número de puntos, 20 o más, se encuentra en los pacientes menores de 2000 g. (gráfica No. 6).

En la revisión efectuada, cerca de la mitad de los pacientes (45.81%), tenían menos de 6 factores predisponentes. En un paciente de término eutrófico sólo se encontraron 2 factores predisponentes y un neonato de pretermino presentó el mayor número de factores con 11 (cuadro No. 4).

	No. de De- Año funciones Neonatales.	No. de De- funciones por ECN.	%
82-83	61	3	4.9
83-84	59	4	6.7
84-85	91	7	7.6
85-86	91	10	10.9

Cuadro No. 1: Mortalidad general neonatal y porcentaje por ECN.

Cuadro No. 2.
Frecuencia encontrada de factores predisponentes
de ECN en los 24 pacientes.

Factor.	No. de casos.	%	Equivalente en puntos.
-Infección entérica o generalizada.	20	83	5
-Prematurez.	19	79	4
-Inicio temprano de la alimentación.	19	79	4
-Peso menor de 2500 g.	17	70	4
-Alimentación hiperosmolar.	17	70	4
-Ausencia de lisozima en la leche.	17	70	4
-Grandes incrementos de fórmula lactea.	13	54	3
-Sufrimiento fetal.	9	37	2
-Policitemia.	8	33	2
-Hipoxia neonatal.	6	25	2
-Intolerancia a azúcares.	6	25	2
-Ruptura prematura de membranas.	3	12	1
-Exanguinotransfusión.	1	4	1
-Colocación de catéter en arteria umbilical.	1	4	1
-Placenta previa.	1	4	1
-Infección materna.	1	4	1
-Amnioftis.	1	4	1

%	0-20	21-40	41-60	61-80	81-100
Puntos	1	2	3	4	5

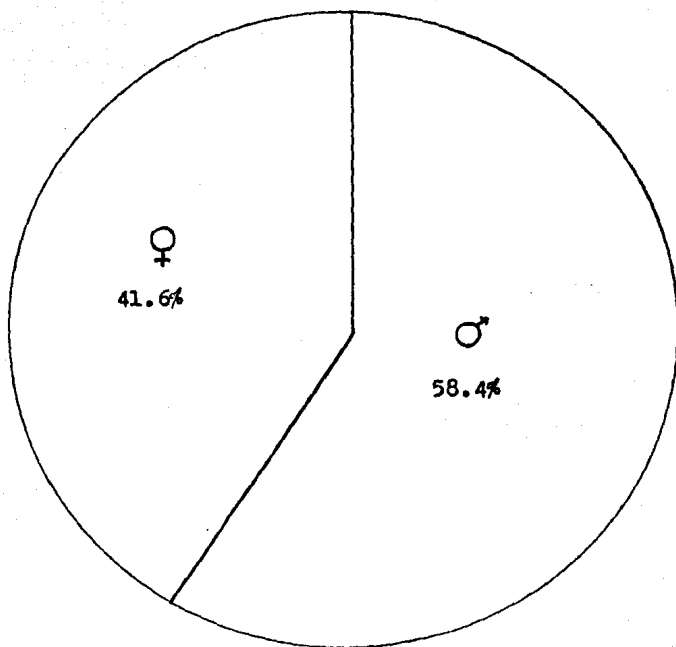
Cuadro No.3.

Edad gestacional y peso; con número de factores predisponentes y puntaje acumulado en los 24 pacientes.

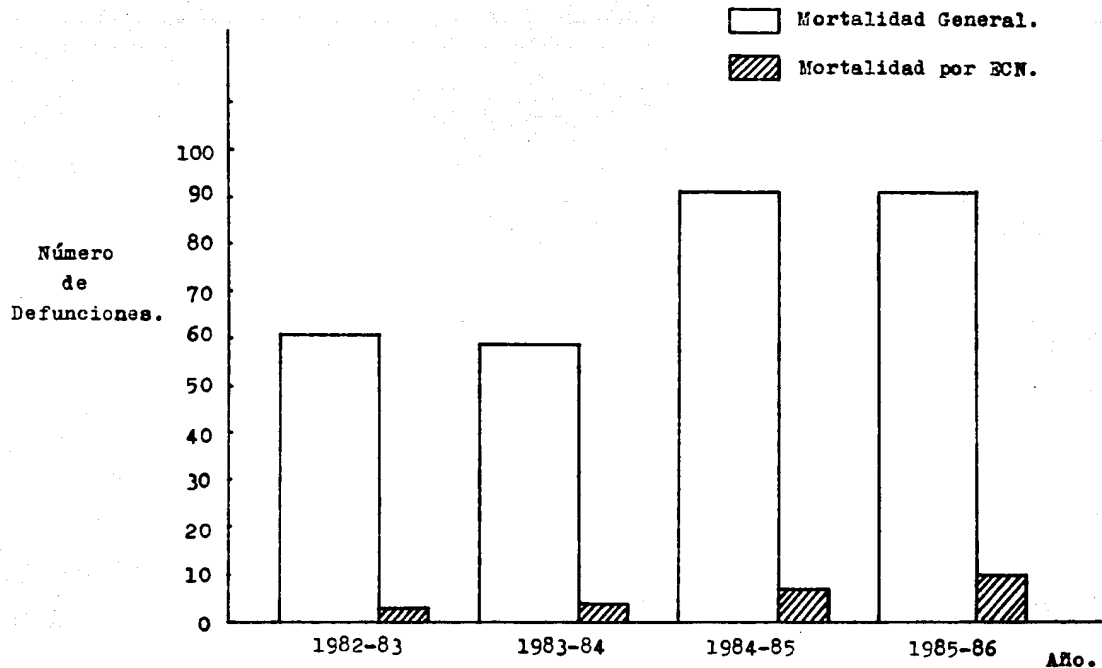
Pacientes.	Edad gesta- cional (semanas)	Peso. (g.)	No. de factores.	Puntos.
1	37	1970	8	30
2	32	1570	11	31
3	36	1900	7	22
4	26.5	1000	5	13
5	34.5	1900	8	30
6	35	1250	8	29
7	34	1800	9	32
8	36	1770	7	27
9	40	3225	6	20
10	29	1750	6	30
11	40	2700	3	12
12	35	2000	10	34
13	32	1000	6	24
14	25	700	9	26
15	32	1500	6	23
16	40	2300	6	22
17	31	1090	8	29
18	36	2700	4	13
19	36	2800	5	21
20	40	2500	3	11
21	40	2700	2	9
22	37	2575	7	26
23	30	1620	6	22
24	33	1800	7	25

Cuadro No. 4.
Número de factores predispuestos por paciente;
porcentaje de la población y porcentaje acumula-
do.

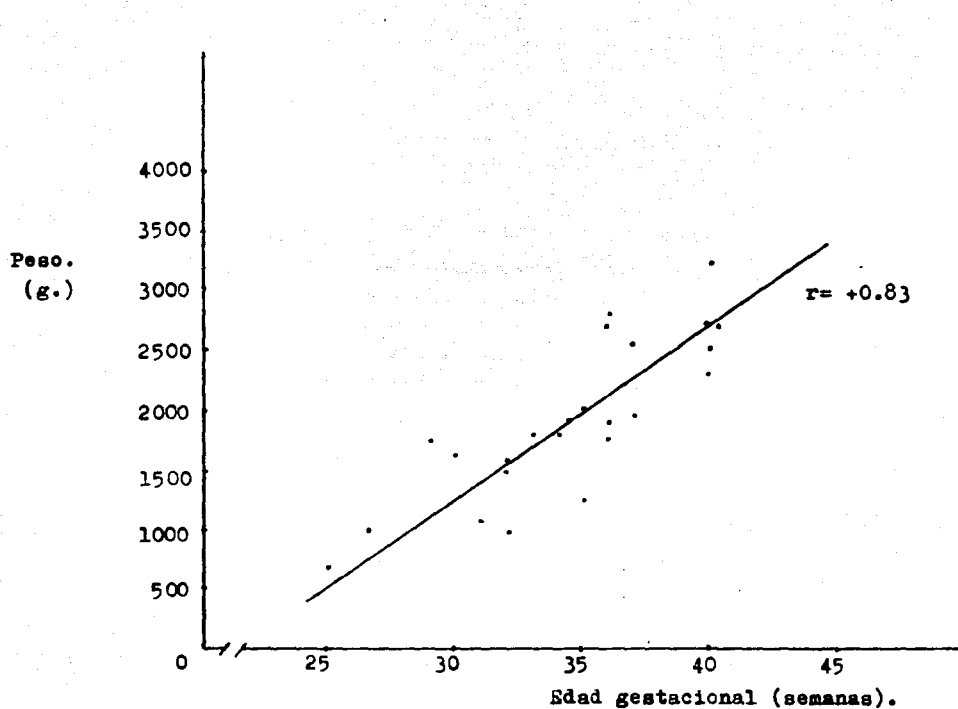
No. de factores.	No. de pa- ciantes.	%	% acumulado
1	0	0	0
2	1	4.16	4.16
3	2	8.33	12.49
4	1	4.16	16.65
5	2	8.33	24.48
6	5	20.83	45.81
7	4	16.66	62.47
8	5	20.83	83.30
9	2	8.33	91.63
10	1	4.16	95.79
11	1	4.16	99.95
	24	99.95%	99.95%



Gráfica No. 1: Frecuencia de ECN por sexo.



Gráfica No. 2. Mortalidad General Neonatal y por ECN; en los últimos 4 años en el Hospital Pediátrico Azcapotzalco.

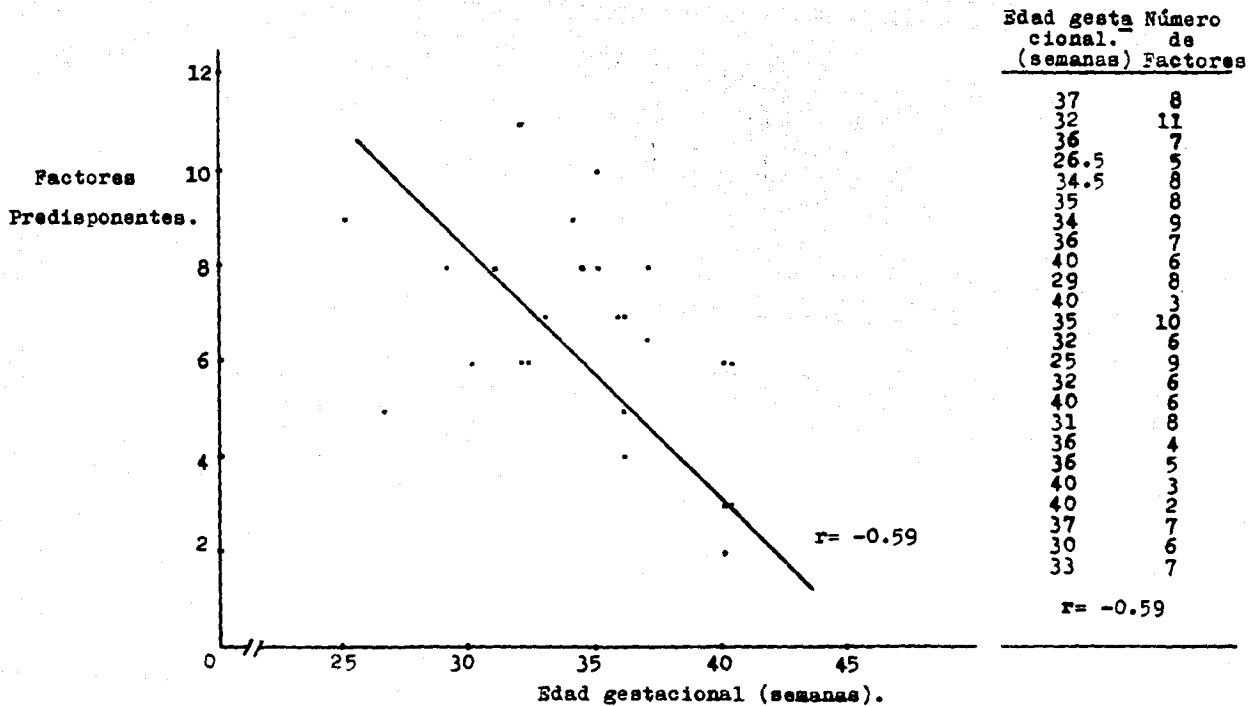


Peso. Edad gesta-
(g) cional.
(semanas).

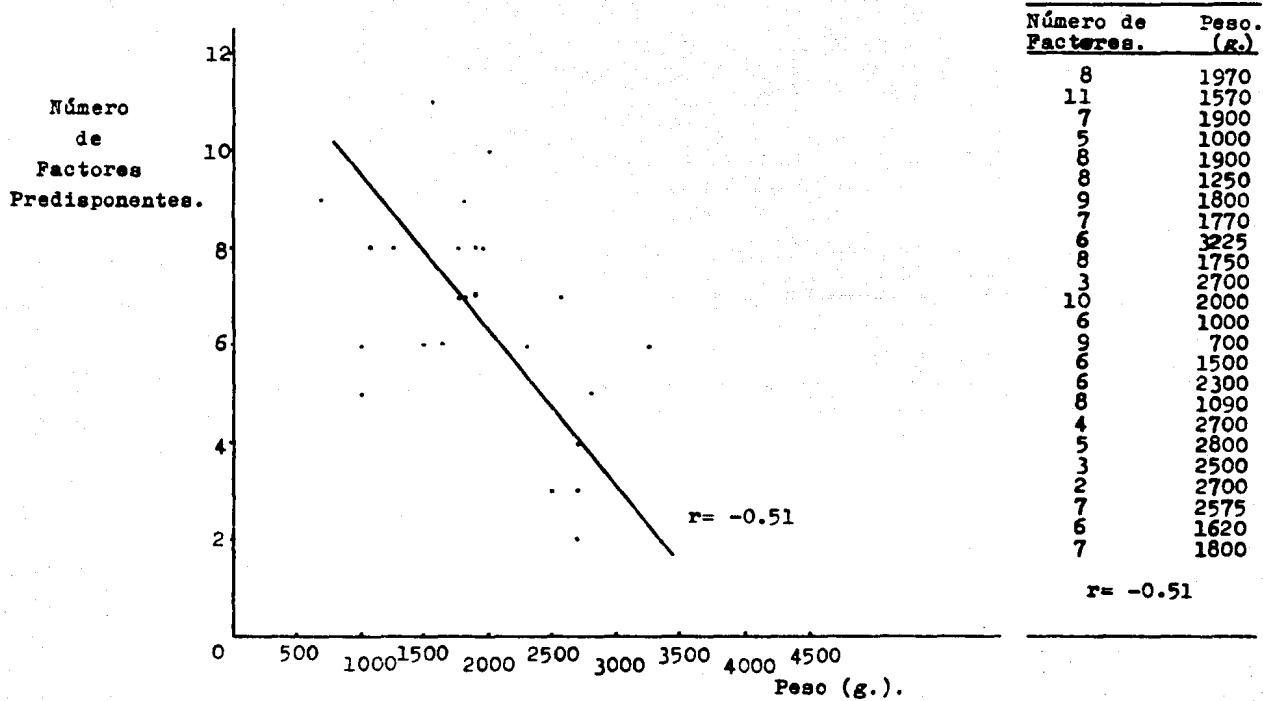
1970	37
1570	32
1900	36
1000	26.5
1900	34.5
1250	35
1800	34
1770	36
3225	40
1750	29
2700	40
2000	35
1000	32
700	25
1500	32
2300	40
1090	31
2700	36
2800	36
2500	40
2700	40
2575	37
1620	30
1800	33

$r = +0.83$

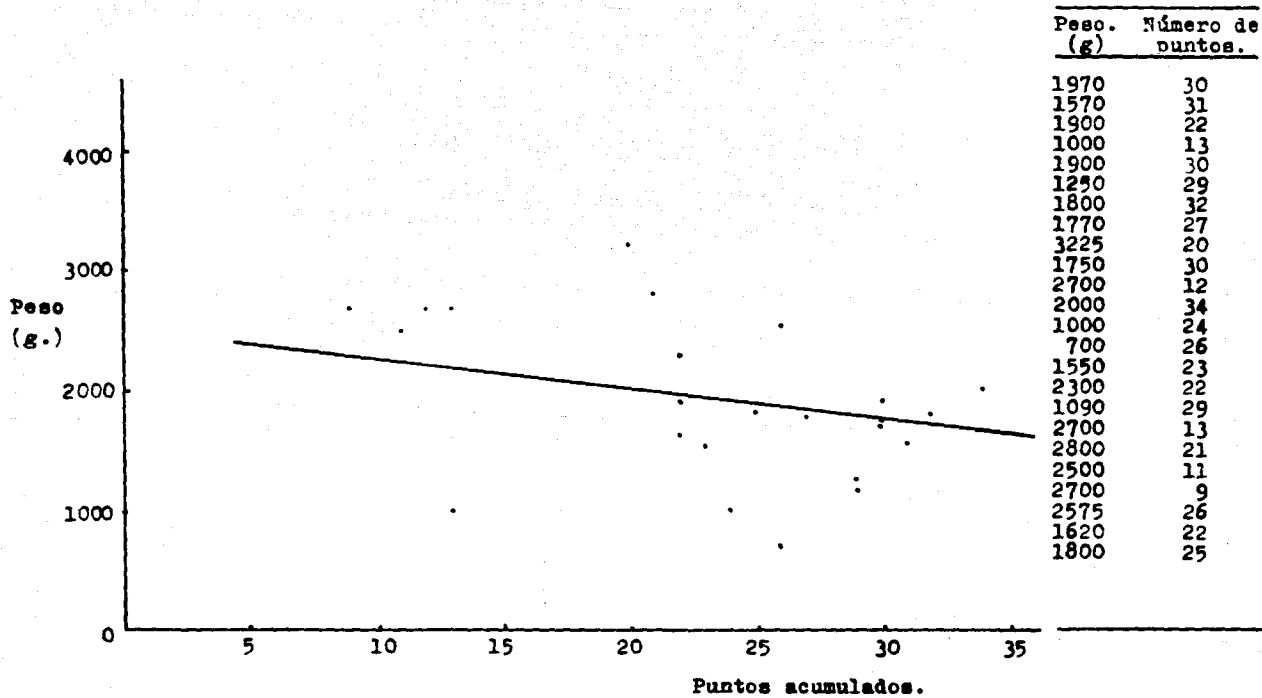
Gráfica No. 3: Correlación entre peso y edad gestacional.



Gráfica No. 4: Correlación entre número de factores predisponentes y edad gestacional.



Gráfica No. 5: Correlación entre número de factores predisponentes por paciente y peso.



Gráfica No. 6: Correlación entre peso y puntos acumulados.

D I S C U S I O N

La etiología de la Enterocolitis Necrosante (ECN) es desconocida; sin embargo, se han postulado algunas teorías para aplicar su fisiopatología (1,2,5,8,10,12,14,16,17,23, 25). Entre ellas destaca la isquemia intestinal (23), que puede presentarse a través de varios mecanismos como son el vasoespasmó por redistribución circulatoria, la trombosis secundaria a cateterismo umbilical y los estados de bajo flujo. Sin embargo, existen algunos recién nacidos que se ven sometidos a eventos hipóxicos y que no presentan enfermedad; es por ello que se ha asociado otros factores como la colonización bacteriana (10), encontrada en el 83% de los pacientes en esta revisión y la presencia de substrato en la luz intestinal (1). Más aún algunos autores proponen la conjunción necesaria de estos componentes para que se pueda presentar la enfermedad (13,20,25).

Los resultados de la presente revisión apoyan la etiología multifactorial, siendo particularmente importante en antecedente de enfermedad entérica o generalizada, prematuréz, bajo peso, alimentación temprana, alimentación hiperosmolar y ausencia de lisozima en la leche; que se documentaron en más de la mitad de los casos. La hipoxia perinatal, que como

sabemos puede provocar daño microvascular y pérdida de la integridad de la mucosa (20), se observó en el 25% de los casos.

Cada vez son más los datos que indican que las bacterias pueden jugar un papel central en la patología de la enfermedad (10,25). Algunos investigadores han demostrado en animales de experimentación, que la colonización bacteriana y la presencia de sustrato en la luz intestinal son necesarias para que puedan desarrollarse los cambios que siguen a la hipoxia y que se observan en la EGN (1,22). En la revisión efectuada existió el antecedente de alimentación artificial, con leche maternizada, en 17 pacientes (70%) e infección entérica o generalizada en 20 (83%). Un apoyo más en favor de la participación bacteriana en niños con EGN lo constituyen trabajos previos en que se usan antibióticos como profilácticos y disminuye significativamente la presencia de la enfermedad (3). Frecuentemente encontrados, en cultivos, gérmenes pertenecientes a la flora normal del intestino delgado del recién nacido, capaces de producir hidrógeno, que es el principal componente de las burbujas de neumatosis (7, 13).

Otros factores condicionantes, los cuales se encontraron con baja frecuencia (4%), son referidos en la literatura (25), tales como: placenta previa, infección materna y amnio

itis; posiblemente por la poca importancia que se da al antecedente no fué reportado.

Lo anterior viene a dar fuerza al tipo de valoración que puede ser capaz de modificar el plan terapéutico del médico cuando existe la sospecha de la enfermedad.

C O N C L U S I O N E S

- 1.-La Enterocolitis Necrosante es un padecimiento que presen
ta una alta mortalidad.
- 2.-La Enterocolitis Necrosante se presenta en pacientes re-
ción nacidos, siendo más frecuente cuando el número de
factores predisponentes es mayor.
- 3.-De los factores predisponentes que se observan más fre-
cuentemente, la infección del tubo digestivo o infección
generalizada, prematuréz, inicio temprano de la alimenta-
ción, peso menor de 2500 g. y ciertas características de
la alimentación; cuando algun paciente presente uno o va-
rios de estos factores deberá sospecharse la Enterocoli-
tis Necrosante tempranamente.
- 4.-Aunque otros factores predisponentes observados en el tra
bajo fueron de poca frecuencia, no por eso se debe descui-
dar la evolución clínica del paciente.
- 5.-El sexo no es un factor importante en la presentación del
padecimiento.
- 6.-En la revisión que se hizo en los 4 años, se observó un
incremento en la presentación de Enterocolitis Necrosante
lo cual se debe valorar, si la enfermedad efectivamente
ha aumentado o se debe a un mejor diagnóstico.

7.-Como medidas preventivas y terapéuticas se recomiendan los siguientes puntos:

A. Preventivas.

- a)Ayuno cuando menos por cinco días.
- b)Iniciar alimentación parenteral periférica al tercer día de vida si no hay contraindicaciones para la misma y buscando un aporte de 60-70 kilocalorias por kg/día.
- c)Uso de antimicrobiano profiláctico (aminoglucósido).
- d)Iniciar la vía oral con fórmula libre de lactosa.
- e)En caso de onfalocclisis no utilizarla como vía de uso rutinario para soluciones o medicamentos.
- f)Llevar estricta vigilancia sobre signos clínicos que pu dieran sugerir la enfermedad (distensión abdominal, san gre en heces y datos de infección).
- g)En caso de sospecha de la enfermedad tomar estudios de rayos X.

B. Terapéuticos.

- a)Instalación de sonda nasogástrica.
- b)Ayuno por 7 a 14 días.
- c)Control continuo estricto de signos vitales.
- d)Tomar estudios completos para buscar bacteremia o septi cemia.
- e)Emplear alimentación parenteral central.
- f)Si lo hay, retirar catéter de onfalocclisis.

g) Tomar rayos X de abdomen cada 8 horas durante la fase aguda.

h) Iniciar combinación de antibióticos (ampicilina y gentamicina).

i) Valoración quirúrgica.

R E S U M E N

Se hizo un estudio retrospectivo de 24 pacientes recién nacidos que fallecieron con el diagnóstico de Enterocolitis Necrosante (ECN); la edad gestacional promedio fué de 34.4 semanas (variación de 25 a 40 semanas), con un peso de 1923g (variación de 700 a 3225g.). Se documento antecedentes de riesgo en el 100% de los pacientes. De estos, predominó la Infección Entérica o General, presentandose en el 83% de los casos. Se encontraron algunos factores con poca frecuencia, para lo cual se realizó una escala de valoración, de acuerdo a su incidencia en la población; observandose que el mayor número de factores se presentaba en pacientes prematuros de bajo peso y el menor en recién nacidos de termino eutróficos. Se realizó la correlación de variables. Finalmente, se hace algunas recomendaciones para prevenir la enfermedad y terapéutica en caso de presentarse.

B I B L I O G R A F I A

1. Barlow B, Santulli TV, Heird WC, Pitt J, Blanc WA, Schullinger JN: An experimental study of acute neonatal enterocolitis. The importance of breast milk. *J Pediatr Surg* 1974; 9:587.
2. Berdon WE, Grosman H, Baker: Necrotizing enterocolitis in the premature infants. *Radiology* 1964; 83:579.
3. Book LS, Overall JC Jr: Clustering of necrotizing enterocolitis. Interruption by infection control measures. *New Engl J Med* 1977; 297:924.
4. Coello P, Gutierrez TG y Lifshitz F: Neumatosis Intestinal en el lactante con diarrea, estudio sobre su fisiopatología. *Jornada Pediátrica IMSS* 1968: 351.
5. Corkery JJ, Dubowitz V: Colonic perforation after exchange transfusion. *Brit Med J* 1968; 4:345.
6. Echavarría YJL, Ruelas OG y Jasso GL: Sangre en heces como ayuda para el diagnóstico de enterocolitis necrosante *Bol Med Hosp Inf Mex* 1981; 38:340.
7. Finney JMT: Gas cysts of the intestinal. *JAMA* 1908; 51: 1292. Citado por: Stiennon OA: Pneumatosis Intestinalis in the new born. *Am J Dis Child* 1951; 81:651.

8. Hakanson DO, Syracuse NY: Necrotizing enterocolitis and hyperviscosity in the newborn infant. *J Pediatr* 1977; 90:458-461.
9. Jasso GL: Enterocolitis Necrosante. En Mizrahi L: Infec
ciones Entéricas. Fisiopatología y Tratamiento de sus
Complicaciones. 2a Ed. México: Editorial El Manual Mo-
derno, 1984:169.
10. Kliegman RM: Neonatal necrotizing Enterocolitis: Impli-
cations for an infectious disease. *Pediatr Clin North*
Am 1979; 26:327.
11. Larracilla AJ, Saravia HJL, Juárez FA: Neumatosis Intes-
tinal en el lactante. Revisión de 100 casos. *Rev Mex*
Ped 1970; 39:507.
12. Lund CD: Pathogenesis of necrotizing enterocolitis in a
mall babies. *Brit Med J* 1978;37:1138.
13. McKenzie EP: Pneumatosis Intestinalis. Review of the li-
terature with report of 13 cases. *Pediatrics* 1951;7:537.
14. Mizrahi A, Barlow O, Berdon W, Blanc WA y Silverman WA:
Necrotizing enterocolitis in premature infants. *J Pedia*
tr 1965; 66:697.
15. Necrotizing Enterocolitis. *Lancet* 1977; 26:459-460.
16. Pitt B, Barlow and Heird WC: Protection against experi-
mental necrotizing enterocolitis by maternal milk. I.
Role of milk leukocytes. *Pediatr Res* 1977; 11:906-909.

17. Poschmann A, Fischer K: Exchange Transfusion with heparinized fresh blood in necrotizing enterocolitis. *Lancet* 1979; 824-825.
18. Pochaczewsky R y Kasser EG: Necrotizing enterocolitis of infancy. *Am J Roentgenol Rad Therapy and Nuclear Med* 1971; 113:283.
19. Polin AR, Pollack PF: Necrotizing enterocolitis in term infants. *J Pediatr* 1976; 84:460.
20. Santulli TV, Schullinger JN: Acute necrotizing enterocolitis in infancy. A review of 64 cases. *Pediatrics* 1975; 55:376.
21. Siegle RL, Rabinowitz JG: Early diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Am J Roentgenol* 1976; 127:629-632.
22. Tjandra H: Necrotizing Enterocolitis. *Paediatrica Indonesiana* 1978; 18:287-288.
23. Touloukian RJ, Posch JN y Spencer R: The pathogenesis of ischemic gastroenterocolitis of the neonate: Selective gut mucosal ischemia in asphyxiated neonatal piglets. *J Pediatr Surg* 1972; 7:194.
24. Wilson SE y Woolley MM: Primary necrotizing enterocolitis in infants. *Arch Surg* 1969; 99:563.
25. Yu VY, Joseph R, Bajuk B: Perinatal risk factors for necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child* 1984; 59:430-434.