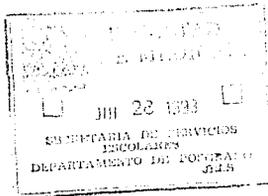


11237
138
2ej.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SECRETARIA DE SALUD



ENTEROCOLITIS NECROSANTE COMPLICADA
ESTUDIO DE 42 CASOS

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
E S P E C I A L I S T A EN
P E D I A T R I A M E D I C A

P R E S E N T A N :
DRA. GUADALUPE ACELA RIOS PACHECO
Y
DRA. DULCE MARIA ESPINOZA DIAZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

ENTEROCOLITIS NECROSANTE COMPLICADA

ESTUDIO DE 42 CASOS

RESUMEN

La ECN es una entidad clínica de origen multifactorial, y es causa importante de morbimortalidad. Se considera que afecta a 3 de cada 1000 RN vivos, incrementando hasta 140 por cada 1000 RN vivos prematuros menores de 1500 gr., presentando una mortalidad del 20 %, la cual incrementa hasta el 95% cuando la entidad es extensa y avanzada. No se conoce la etiología y se han implicado numerosos factores, pero solo ha tenido significancia estadística la prematuridad y el bajo peso al nacer. Existen 3 factores fisiopatogénicos que han sido implicados y son: a) isquemia intestinal, b) bacterias y c) sustrato intraluminal anormal. Hasta el momento es difícil decidir cuando el tratamiento médico ha fallado y se requiere de cirugía. En este estudio se analizan en forma retrospectiva 42 expedientes de pacientes con diagnóstico de ECN complicada que requirieron de cirugía, registrándose datos clínicos, de laboratorio y gabinete, así como factores de riesgo presentes en cada uno, con el fin de establecer indicadores tempranos para una intervención quirúrgica temprana. Se propone ruta crítica de diagnóstico.

INTRODUCCION

La enterocolitis necrosante (ECN) es una entidad clínica de origen multifactorial, y es causa importante de morbimortalidad. Se puede presentar en recién nacidos (RN) principalmente prematuros, lactantes con desnutrición grave, y pacientes afectados de una enfermedad intestinal crónica. (1-3)

Es difícil precisar la frecuencia y existe una marcada variación en diferentes hospitales. (1,3,4)

La ECN se presenta en dos formas: 1) la esporádica y 2) la epidémica. Se considera en general que afecta a 3 de cada 1000 RN vivos, pero la frecuencia se incrementa notablemente hasta 140 por cada 1000 RN vivos prematuros menores de 1500gr. (3,5)

El 80% de los casos corresponde a RN menores de 38 semanas de edad gestacional; el 70% son menores de 1500gr, y el 10% en RN de término; de estos últimos, por lo menos la mitad tiene bajo peso al nacer. Algunos informes señalan una frecuencia de hasta 38% en RN de término. (3,6)

No se conoce la etiología y se han implicado a numerosos factores como posibles causas e incluyen: asfisia perinatal, prematuridad, peso bajo al nacer, cardiopatías congénitas, policitemia, colocación de catéteres umbilicales, abuso materno de cocaína, etc; sin embargo, solo han tenido significancia estadística la prematuridad y el bajo peso al nacimiento. (7,8)

Se considera que la ECN resulta del daño a una mucosa intestinal del neonato altamente vulnerable; y se postula que la mucosa lesionada pierde su capacidad de barrera contra las

bacterias y sus productos y el daño inicial progresa a necrosis focal, resultando finalmente en enterocolitis necrosante. Los tres factores fisiopatogenicos que han sido implicados son: a) isquemia intestinal, b) bacterias y c) sustrato intraluminal anormal. (1,9-11).

a). ISQUEMIA INTESTINAL

Se le considera como un mecanismo de gran importancia por la intensa vasoconstricción esplácnica en condiciones de hipoxia grave, para facilitar la circulación a cerebro y corazón. La hipoxia e isquemia producen aumento en la permeabilidad de la mucosa intestinal con translocación bacteriana y posteriormente daño directo a la mucosa.

Este factor ha sido cuestionado, ya que se conoce que la duración de la vasoconstricción en condiciones de hipoxia grave es menor de 5 minutos; entonces porqué la ECN ocurre en su mayoría en la segunda semana de la vida, donde los episodios de hipoxia son menores, y porque un porcentaje elevado de niños con ECN nunca han sufrido episodios de hipoxia grave. (2,11-13)

b). BACTERIAS

El neonato es particularmente susceptible a esta lesión, porque el desarrollo de la mucosa intestinal como barrera es incompleto y la inmunocompetencia es deficiente; la acidez gástrica es menor, la producción de proteasas disminuidas, los niveles de IgA secretora son menores y los linfocitos de la pared están disminuidos. Estos aspectos explican de alguna manera la vulnerabilidad del RN a este problema.

Han sido implicadas en la etiopatogenia por su conocida capacidad de producir daño directo a la mucosa y ser productoras de hidrógeno por la fermentación de los carbohidratos, lo que da origen a neumatosis intestinal, dato considerado como patognomónico y reconocido en la actualidad como uno de los factores más importantes. La mayoría de las bacterias implicadas son las asociadas a sepsis neonatal y son múltiples en la forma esporádica, actualmente se ha visto la presencia de hongos también. En cambio en la forma epidémica casi siempre son debidas a un mismo agente, las formas fulminantes se han asociado a *Clostridium perfringens*. (3,6,14-18)

c) SUSTRATOS INTRALUMINALES

La alimentación temprana en los prematuros ha sido implicada en el desarrollo de ECN, y este argumento se ha basado en que solo el 10% de los casos de ECN en prematuros ocurre en niños que no han sido alimentados por vía enteral. Se ha señalado que la leche materna tiene un efecto protector. La producción de ácidos orgánicos, de la semi-digestión de los carbohidratos de las formulas industrializadas ha sido reconocido como un factor potencialmente dañino para la mucosa, sobre todo cuando existe vasoconstricción y liberación de linfocinas durante la reperusión. La dieta hiperosmolar ha sido implicada como factor de riesgo.

Los prematuros tienen cantidades disminuidas de lactosa; ante la presencia de colonias bacterianas en el intestino, y con el sustrato de lactosa parcialmente digerida se producen cantidades elevadas de ácidos orgánicos. Estos ácidos orgánicos con proteínas de la dieta no digeridas favorecen cambios iniciales de ECN.

El papel protector de la leche materna radica en sus propiedades inmunológicas que principalmente limitan el crecimiento bacteriano y disminuyen la fermentación.⁽¹⁰⁾

Ninguna de las teorías señaladas ha sido totalmente aceptada para explicar la patogenia, sino que parece ser debido a la interacción de los tres aspectos.

En la actualidad la mayoría de los pacientes evolucionan en forma favorable señalándose una supervivencia del 70 - 90%; sin embargo, un porcentaje de niños cursan con enfermedad grave, progresiva y complicada, que requiere tratamiento quirúrgico.

Esta entidad debe ser sospechada en todo RN prematuro o de término, desnutrido grave, que cursen con algún factor de riesgo como son: residuo gástrico mayor del 30%, distermia, sangre micro o macroscópica en heces, datos de inestabilidad hemodinámica, dolor abdominal, choque, CID. (1,3,8,19)

Existe una serie de criterios clínicos y radiológicos, así como de laboratorio que estadifican la entidad de acuerdo a la gravedad, y que hasta el momento constituyen la mayor aproximación diagnóstica y terapéutica aceptada internacionalmente; ésta evaluación fué realizada por Bell y Kliejman modificada por Mancilla, Rodríguez y Santos (Cuadro 1) ⁽²⁰⁾

En el presente estudio se analizan los factores pre-disponentes, manifestaciones clínicas, de laboratorio y gabinete, evolución e indicación quirúrgica, con la finalidad de correlacionar las distintas variables y con ello tratar de señalar indicadores tempranos para una intervención quirúrgica oportuna.

CUADRO 1

Estadificación de Bell y Kliejman modificada por mención.

IA: Sospecha de enterocolitis (EC):

Alteraciones gastrointestinales leves (residuo gástrico mayor del 30%, vómitos, distensión abdominal, sangre microscópica en heces); signos sistémicos leves (apneas, inestabilidad térmica, letargia, bradicardias).

Los signos radiológicos incluyen distensión de asas intestinales o ileo.

IB: Sospecha de enterocolitis:

Se agrega a lo anterior la presencia de evacuaciones con sangre fresca.

IIA: Enterocolitis establecida:

Además de los signos de las etapas anteriores, se agrega la irritación peritoneal o dolor abdominal moderados. El diagnóstico se confirma por la presencia de neumatosis intestinal.

IIB: Enterocolitis establecida con deterioro clínico:

Se agrega a lo anterior hiponatremia, hipoproteínea, trombocitopenia y acidosis metabólica. El dolor abdominal es más intenso, pudiendo existir eritema de la pared abdominal o masa palpable. Los signos radiológicos incluyen a la neumatosis porta, ascitis o asa intestinal dilatada o fija.

IIIA: Enterocolitis avanzada:

Se caracteriza por inestabilidad clínica con un deterioro progresivo de los signos vitales, insuficiencia respiratoria, CID y shock. Hay acidosis mixta; la masa abdominal es persistente o puede haber un plastron en el cuadrante inferior derecho del abdomen. Radiológicamente, los signos consisten en asa intestinal dilatada, fija y persistente o incremento del líquido de ascitis.

IIIB: Enterocolitis avanzada con perforación intestinal:

Además de los signos anteriores, hay datos radiológicos de neumooperitoneo.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron en forma retrospectiva los expedientes clínicos y radiológicos de 42 niños con diagnóstico de ECN que fueron intervenidos quirúrgicamente. El estudio comprendió de Enero de 1985 a Junio de 1991; las variables estudiadas fueron: edad, sexo, peso al nacimiento, Apgar, antecedente de cateterismo en arteria umbilical, insuficiencia respiratoria, enfermedad pulmonar, policitemia, hipotermia, hipotermia, distermia, persistencia del conducto arterioso, otras cardiopatías congénitas, exsanguinotransfusión, tiempo de inicio y tipo de alimentación, grado de desnutrición, sepsis, gastroenteritis, malformación congénita intestinal.

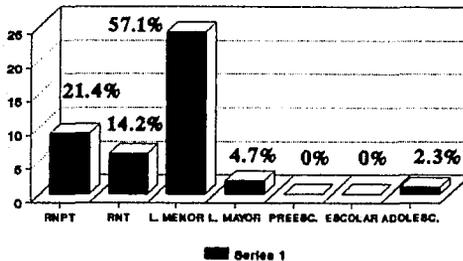
Se estudiaron las manifestaciones clínicas que presentaban al momento del diagnóstico como dolor y distensión abdominal, presencia de equimosis, ect.; así como los datos radiológicos como distensión de asas intestinales, edema de pared, presencia de asa fija, neumatosis intestinal o porta, aire libre, ect.; alteraciones de laboratorio como desequilibrios hidroelectrolíticos, y ácido-base, anemia, alteraciones en la coagulación, ect.; indicación de la intervención quirúrgica y mortalidad.

RESULTADOS

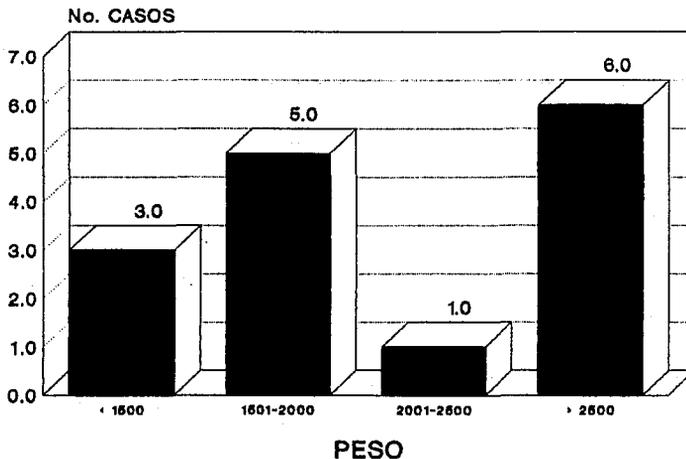
Se revisaron 42 casos que cumplieron con los criterios antes mencionados, de ellos 23 (54.7%) fueron del sexo masculino y 19 (45.3%) del sexo femenino. Veinticuatro correspondieron al grupo de lactantes mayores (57.1%).

Del grupo de RN 6 (40%) tuvo un peso mayor de 2500 grs. al nacer. El 21.4% fué prematuro.(ver gráficas).

GRUPOS DE EDAD EN 42 CASOS



PESO AL NACER EN RN



El factor predisponente más frecuentemente encontrado fue la acidosis metabólica en el 80.9% de los casos, seguida de gastroenteritis con 66.6%, hipoxia persistente en el 57% de los casos (cuadro 2).

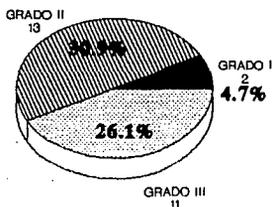
CUADRO 2

FACTORES DE RIESGO AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

FACTOR	Nº. DE CASOS	PORCENTAJE
PREMATUREZ	09	21.4%
ENF. DE MEMBRANA HIALINA	07	16.6%
NEUMONIA	06	14.2%
ASFIXIA PERINATAL	07	16.6%
POLICITEMIA	01	2.3%
SEPSIS	17	40.4%
DESNUTRICION	26	61.9%
GASTROENTERITIS	28	66.6%
PERSISTENCIA DEL COND. ARTERIOSO	04	9.5%
ENFERMEDAD INTESTINAL CONGENITA	02	4.7%
HIPOXEMIA PERSISTENTE	24	57.0%
DESHIDRATACION DEL 10%	05	11.9%
CHOQUE HIPOVOLEMICO	02	4.7%
CHOQUE SEPTICO	04	9.5%
CHOQUE MIXTO	05	11.9%
ACIDOSIS METABOLICA PERSISTENTE	34	80.9%
ATRAS CARDIOPATIAS CONG.	06	14.2%
COAGULACION INTRAVASC. DISEMINADA	08	19.0%
DIETA HIPEROSMOLAR	00	0.0%

La desnutrición jugó un papel importante como factor de riesgo en la ECN, siendo de diversos grados (ver gráfica).

GRADOS DE DESNUTRICION
EN 26 CASOS



Las manifestaciones clínicas fueron diversas en cada uno de los casos, predominando la distensión abdominal en el 93.2% de los casos, seguida por vómito y evacuaciones con sangre en el 88% y dolor abdominal en 85.7% (cuadro 3).

CUADRO 3

MANIFESTACIONES CLINICAS EN 42 CASOS DE ECN

DATO	No. DE CASOS	PORCENTAJE
DISTENSION ABDOMINAL	40	93.2%
VOMITOS	37	88.0%
RESIDUO GASTRICO	24	57.1%
DOLOR ABDOMINAL	36	85.7%
ASPECTO SEPTICO	40	93.2%
HIPERTERMIA	29	69.0%
HIPOTERMIA	07	16.6%
DISTERMIAS	06	14.2%
ERITEMA UMBILICAL	07	16.6%
MASA ABDOMINAL PALPABLE	02	4.7%
EVACUACIONES CONSANGRE	37	88.0%

De los hallazgos radiológicos el más frecuentemente encontrados fueron dilatación de asas intestinales en un 97.6%, edema de pared intestinal en 92.8%, neumatosis intestinal en el 50%, neumoperitoneo en 9 pacientes (21.4%) (cuadro 4). Los hallazgos de laboratorio se enlistan en el cuadro 5.

CUADRO 4

HALLAZGOS RADIOLOGICOS

DATOS	No. DE CASOS	FORCENTAJE
DISTENSION DE ASAS INTEST.	41	97.6%
EDEMA DE PARED INTESTINAL	39	92.8%
NEUMOTASIS INTESTINAL	21	50.0%
NEUMATOSIS PORTA	05	9.5%
NEUMOPERITONEO	09	21.4%

CUADRO 5

DATOS DE LABORATORIO EN 42 CASOS DE ECN

DATO	No. DE CASOS	PORCENTAJE
HIPOKAMENIA	16	38.1%
HIPONATREMIA	20	47.6%
ACIDOSIS METABOLICA	34	80.9%
HIPOCALCEMIA	11	26.1%
HIPOPROTROMBINEMIA	30	71.4%
ANEMIA	35	83.3%
HIPOXEMIA PERSISTENTE	24	57.1%

Los coprocultivos fueron negativos en el 80% y sólo se encontraron positivos en 8 pacientes (19%), al resto (1%) no se les realizó, predominando la *E. coli* en un 50% y *Pseudomonas* en un 25%.

Los hemocultivos resultaron negativos en el 40.6% y positivos en el 40.4% siendo el germen predominante *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* y *Staphylococcus coagulasa negativo*; en el 19% de los casos no se realizó hemocultivo (cuadro 6).

El estadio IIIb fué el más frecuente con 18 pacientes (42.8%), siguiendo el Iib con 15 (35.7%), el estadio IIIa con 7 (16.6%) y el estadio IIa con 2 (4.7%).

CUADRO 6

HALLAZGOS DE BACTERIOLOGIA

AGENTE	HEMOCULTIVO		COPROCULTIVO	
	Nº. CASOS	%	Nº. CASOS	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	05	29.4	00	0.0
<i>Pseudomonas sp.</i>	04	23.5	02	25.0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	04	23.5	00	0.0
<i>E. coli</i>	02	11.7	04	50.0
<i>Candida sp.</i>	02	11.7	01	12.5
<i>Shigella desinteriae</i>	00	0.0	01	12.5
TOTAL:	17	100.0	08	100.0

La indicación quirúrgica más frecuente fué el estadio clínico y mala evolución clínica y radiológica. En todos los casos se corroboró la ECN.

CUADRO 7

INDICACION QUIRURGICA

CAUSA	Nº-DE CASOS	PORCENTAJE
ESTADIO CLINICO IIIIB	18	42.8 %
MALA EVOLUCION CLINICA	13	30.9 %
ABDOMEN AGUDO	4	9.5 %
VOLVULUS	3	7.1 %
VISUALIZACION DE ASAS ISO.	2	4.7 %
BLOQUEO INTESTINAL	2	4.7 %

Los hallazgos quirúrgicos se resumen en lo siguiente:

ECN sin perforación en 24 pacientes, en 22 se realizó descompresión retrógrada de los cuales sobrevivieron 6, en 2 se encontró isquemia intestinal extensa realizándose descompresión retrógrada y colocación de penrose falleciendo antes de una segunda cirugía.

ECN con perforación intestinal en 18 pacientes, realizándose resección intestinal y derivación en 17 y cierre primario en 1, sobreviviendo 3 pacientes.

Los datos de ECN se localizaron a nivel de ileon en 10, yeyuno en 3, colon en 2 y generalizada en 27.

Fallecieron 33 pacientes de 42, un porcentaje del 78.5%

MORTALIDAD



DISCUSION

La enterocolitis necrosante es una entidad de origen considerada multifactorial y clásicamente descrita en recién nacidos. En el grupo de niños estudiados la tercera parte correspondió a neonatos, y de ellos la mayoría fueron RN de pretérmino, y solo 3 con peso bajo; los neonatos de término fueron todos eutróficos. En este grupo de edad los factores predisponentes más frecuentes fueron la prematuridad, la presencia concomitante de trastornos respiratorios, principalmente la enfermedad de membrana hialina, asfixia perinatal y septicemia; estos hallazgos son similares a los informados en la literatura como factores predisponentes en los RN. (7)

El grupo de lactantes fué el más numeroso, con un porcentaje superior al 60% que se considera como hallazgo relevante y poco informado en la literatura. Los factores de riesgo más importantes en este singular grupo de niños fueron la desnutrición en sus diversos grados de intensidad, que se asoció a ECN en más del 60% de los casos; otros factores notables fueron la presencia de gastroenteritis y septicemia. Estos datos concuerdan con lo informado por Peña, que informó la presencia de un cuadro clínico e histopatológico similar, en niños de edades diversas con antecedente de desnutrición; esta entidad la denominó como *Enfermedad Isquémica Intestinal*. (21)

Otro hallazgo relevante fué la presentación de ECN avanzada en un adolescente de 14 años con Dermatomiositis, que se asoció a fenómeno de inmunosupresión por uso crónico de esteroides y a la presencia de infección intestinal.

El diagnóstico no ofrece mayores dificultades, y los datos encontrados en esta serie de niños son los datos clínicos comunes a la entidad y ampliamente informados en diversos estudios. Las manifestaciones clínicas que deben orientar al clínico al diagnóstico y obtenidas en estos niños son: distensión abdominal, vómitos, aspecto toxi-infeccioso, evacuaciones con sangre y como dato clínico de gran valor es la presencia de dolor durante la exploración; estos datos se presentaron en más del 85% de estos niños. La hipertermia y presencia de residuos gástricos son también otros datos frecuentes para el diagnóstico.

La evaluación radiológica es de suma importancia para determinar el diagnóstico, estadificación y evolución. Los datos más comunes son dilatación generalizada de asas intestinales y edema de pared, presentes en más del 90% de los casos; la neumatosis intestinal que confirma el diagnóstico en vida se presentó en la mitad del grupo estudiado; neumatosis porta y neumoperitoneo, señal de enfermedad muy grave se presentaron en 9.5 y 21.4% respectivamente. Los hallazgos radiológicos son similares a lo informado por diversos autores.

La evaluación de laboratorio tiene gran importancia para determinar la gravedad y son indicadores para intervenciones quirúrgicas más oportunas. Los datos más importantes son la presencia de acidosis metabólica persistente, anemia, hipoprotrombinemia y desequilibrios electrolíticos. La acidosis metabólica persistente es considerada como el índice de laboratorio más importante para decidir la intervención quirúrgica, considerándose como un indicador altamente sensible de daño intestinal difuso o incluso de necrosis intestinal extensa⁽¹⁾; en este grupo de niños se presentó en más del 80% de los casos. De importancia aún mayor es contar con una paracentesis positiva.

La búsqueda de bacterias es otro aspecto relevante para diagnóstico y tratamiento y cabe señalar que los gérmenes más comunes en este grupo de niños correspondió a *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*, y *Staphylococcus epidermidis*, este último indicador de infección nosocomial. En el 19% de los niños no se encontraron hemocultivos y no se detectó la presencia de anaerobios, prácticamente *Clostridium* que indica un cuadro de extrema gravedad con isquemia intestinal y lesión celular grave.

En este grupo de niños no se efectuó paracentesis con búsqueda de bacterias. Se considera por la mayoría de autores, que una paracentesis positiva a bacterias es un dato patognomónico de grave lesión intestinal e indicador de cirugía; su especificidad es del 100%.

La mortalidad de ECN es general es de aproximadamente el 20%, sin embargo, cuando la entidad es extensa y avanzada puede alcanzar cifras tan elevadas como el 95% de los casos. En este grupo de niños la mortalidad fué del 78.5%.

Es importante considerar este singular grupo de pacientes, tratados en una institución de tercer nivel de atención y como grupo de referencia, que reúne aspectos diversos que influyeron en una elevada mortalidad; la mayoría de los niños (63%) ingresaron a la institución con enfermedad avanzada, con indicación quirúrgica absoluta, en fase de insuficiencia orgánica múltiple, es decir en fase catastrófica; sin embargo el 37% de los pacientes ingresaron a la institución con diversas alteraciones orgánicas que en el curso de la evolución desarrollaron ECN.

El considerar que el tratamiento médico ha fallado y que se requiere de una intervención quirúrgica es una situación extraordinariamente difícil, y el punto cardinal para esta decisión no es absoluto y no está bien definido.

Las indicaciones quirúrgicas absolutas son universales y clásicamente son: neumoperitoneo, masa abdominal palpable localizada, eritema de la pared abdominal, neumatosis porta, deterioro clínico y parasentesis positiva.

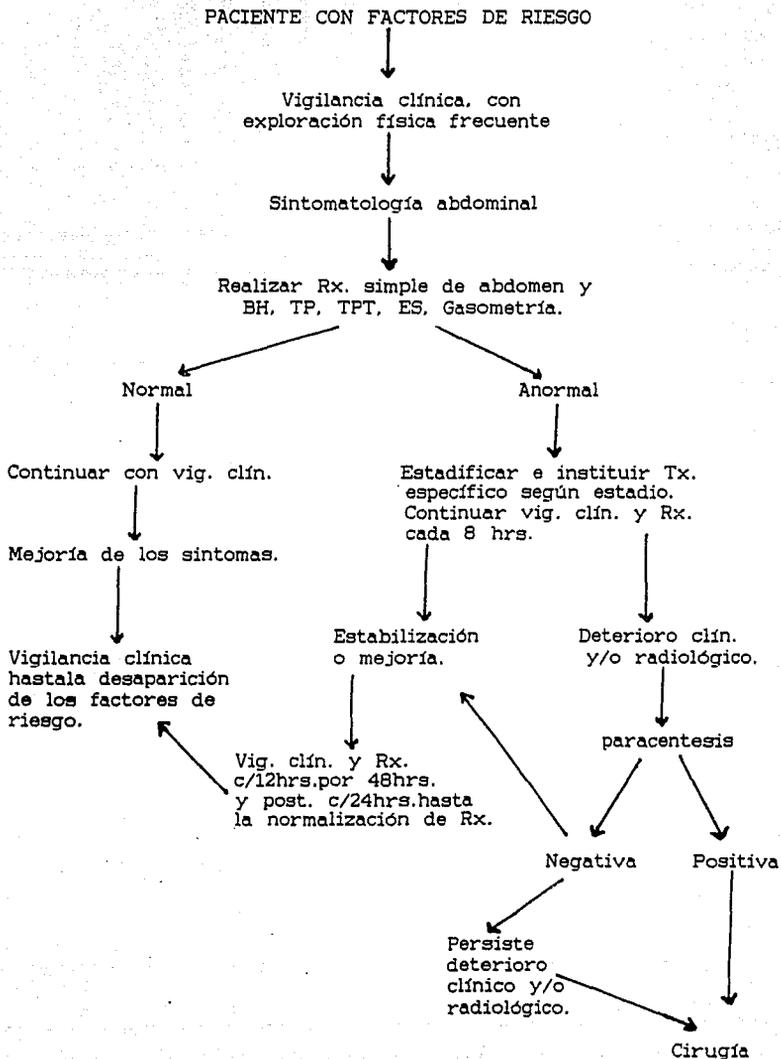
En el presente trabajo las indicaciones de cirugía fueron las anteriores, con excepción de la parasentesis positiva.(ver cuadro correspondiente).

El examen físico frecuente es el método más utilizado para decidir la eficacia del tratamiento médico. sin embargo, los hallazgos de gabinete y de laboratorio deben ser auxiliares determinantes para decidir el tratamiento quirúrgico.

El grado de enfermedad, la presencia de deterioro clínico, dolor abdominal asociado a acidosis metabólica persistente e hipoxemia son los datos más importantes que deben orientar al clínico y al cirujano a decidir una intervención quirúrgica, que pueda ser oportuna.

El clínico deberá orientar su esfuerzo hacia la prevención y/o al tratamiento temprano y oportuno, así como efectuar una evaluación rigurosa y frecuente de la condición clínica, de laboratorio y gabinete, que permitan intervenciones quirúrgicas oportunas, pues la mortalidad en fase avanzada es sumamente elevada. Se propone ruta crítica de diagnóstico.

RUTA CRITICA DE DIAGNOSTICO



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Piña C.V., Acosta C., Hernández C.A. y García, C.R.: Enterocolitis necrosante. Revisión de 20 casos. Bol Med Hosp Infant Mex 1988; 45:316-319.
2. Fink, M.P.: Gastrointestinal mucosal injury in experimental models of shock, trauma and sepsis. Crit Care Med 1991; 19:627-641.
3. Dykes, E.H., Fitzgerald, R.J., O'Donnell, B.: Surgery for neonatal necrotizing enterocolitis in Ireland 1980-1985. Int Care Med 1989; 15:524-526.4.
4. Otamiri, T., Tagesson, Ch.: Role of phospholipase A₂ and oxygenated free radicals in mucosal damage after small intestinal ischemia and reperfusion. Am J Surg 1989; 157:562-566.
5. Uauy, R.D., Fanaroff, A.A., Korones, Sh.B., Phillips, E.A.: Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: Biodemographic and clinical correlates. J Ped 1991; 119:630-638.
6. Short, P.E.: Aspectos fisiopatológicos y terapéuticos de las complicaciones quirúrgicas de las gastroenteritis. Rev Med Ped 1971, 40:453-458.
7. Czyrko, Ch. Del Pin, Ch., O'Neill, J.A., Fekham, G.J.: Maternal cocaine abuse and necrotizing enterocolitis: Outcome and survival. J Ped Surg 1991; 26:414-421.
8. Kosloske, A.M., Musemeche, C.A.: Necrotizing enterocolitis of the neonate. Clin Per 1989; 16:97-111.
9. Abraham, E.: Physiologic stress and cellular ischemia: Relationships to immunosuppression and susceptibility to sepsis. Crit Care Med 1991; 19:613-618.
10. Damas, P., Reuter, A., Gysen, P., Damanty, J.: Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. Crit Care Med 1989; 17:975-978.
11. Kleinhaus, S., Weinberg, G., Gregor, M.: Necrotizing enterocolitis in infancy. Surg Clin North Am 1992; 72:261-275.
12. Gutierrez, G.: Cellular energy metabolism during hipoxia. Crit Care Med 1991; 19:619-622.
13. Ricour, C.: Stress-induced disturbances of the gastrointestinal tract in children. Int Care Med 1989; 15:532-536.

14. Tuchschnidt, J., Oblitas, D., Frier, J.C.: Oxygen consumption in sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19:664-671.
15. Mancilla, R.J., Rodríguez S.R., Santos F.J.: Enterocolitis necrosante neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1987; 44:552-563.
16. St Geme III, J.W., Harris, M.C.: Coagulase-negative staphylococcal infection in the neonate. *Clin Per* 1991; 18:281-301.
17. Cohen, I.T., Nelson, S.D., Moxley, R.A., Hirsh, M.P.: Necrotizing enterocolitis neonatal piglet models. *J Ped Surg* 1991; 26:598-601.
18. Smith, S.D., Tagge, E.P., Miller, J., Cheu, H.: The hidden mortality in surgically treated necrotizing enterocolitis: Fungal sepsis. *J Ped Surg* 1990; 25:1030-1033.
19. Kosloske, A.M.: A unifying hypothesis for pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *J Ped* 1990; 117:568-574.
20. Acosta, R.R.; Valencia, S.G.: Enterocolitis necrotizante. *Crit Ped INP* 1990; 24:33-34.
21. Peña R.A. Decisiones Terapéuticas en el Niño Grave. 1ra. ed. México. Editorial Interamericana 1983: 210 - 224.