

11210  
620



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES  
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO "LA RAZA"  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UTILIDAD DEL METRONIDAZOL EN LA  
PERITONITIS NEONATAL SECUNDARIA A  
PERFORACION GASTROINTESTINAL**

**TRABAJO DE INVESTIGACION**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
**CIRUJANO PEDIATRA**

**P R E S E N T A :**

**PEDRO FLORES TLALMIS**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:  
DR. HECTOR H. RODRIGUEZ MENDOZA

ASESOR DE TESIS: DR. JAIME A. ZALDIVAR CERVERA.

MEXICO, D. F.,

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1988





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.

---

**UTILIDAD DEL METRONIDAZOL EN LA PERITONITIS  
NEONATAL SECUNDARIA A PERFORACION GASTRO-  
INTESTINAL .**

---

C O N T E N I D O .

1.- INTRODUCCION.....	1
2.- MATERIAL Y METODOS.....	7
3.- RESULTADOS.....	9
4.- DISCUSION .....	17
5.- BIBLIOGRAFIA.....	20

## INTRODUCCION.

La perforación gastrointestinal y peritonitis del recién nacido es un problema grave, que por lo general se asocia a un pronóstico malo y elevada mortalidad(1). La mayoría de los neonatos con peritonitis tienen alguna alteración en las vías gastrointestinales que los predisponen a la perforación. La causa más frecuente es la enterocolitis necrosante, el síndrome de oclusión intestinal congénita( SOINCO ), representado por la atresia de intestino, malrotación intestinal, enfermedad de Hirschsprung y raramente ileo meconial o ano imperforado, pueden ser causa de la perforación de las vías digestivas(2). La perforación gástrica espontánea, la úlcera duodenal y perforación diverticular son causas muy raras de peritonitis en el recién nacido. Otro grupo de neonatos con problema abdominal agudo de tipo quirúrgico, son aquellos en que ha habido una perforación traumática por sonda, por lo general del estómago o duodeno(3).

En los últimos años y debido al mejoramiento en cuanto al diagnóstico cuidadoso intensivo perioperatorio, técnicas de anestesia y a la terapia antimicrobiana, se ha logrado un incremento en la sobrevivencia de estos pacientes. Thelander en 1939, reportó 85 casos con un solo superviviente(4), en revisiones recientes se ha señalado mortalidad de un 33 a 65% (1,5,6), siendo la principal causa de muerte la septicemia y sus complicaciones, entre

cilas CID, acidosis, choque, etc. Lo anterior probablemente se conduciría a que el neonato tiene algunas particularidades que lo colocan en desventaja para reaccionar a una perforación del tracto gastrointestinal y la infección. Algunos de estos aspectos singulares son el hecho de que el neonato no puede limitar el proceso peritoneal ya que, la peritonitis tiende a ser generalizada. Por otro lado, la pérdida de líquidos y electrolitos hacen del neonato muy susceptible de hipovolemia y choque (5, 6).

Podemos considerar que el neonato y en particular el prematuro no tienen totalmente desarrollado su sistema de defensa inmunológica. La piel y el tracto gastrointestinal son particularmente vulnerables a la penetración de bacterias patógenas. El intestino inmaduro puede absorber macromoléculas intactas y hasta bacterias que producen toxemia o septicemia(7, 8).

En el neonato hay limitaciones de los mecanismos de defensa humoral y celular, algunas inmunoglobulinas están ausentes(IgM e IgA) y los prematuros tienen también niveles disminuidos de IgG (9).

La inmunidad celular está anatómicamente intacta pero, funcionalmente deficiente. Algunos de los factores del complemento están disminuidos, y en niños con problemas perinatales como hipoxia y otras situaciones de stress, presentan defectos de la funcción leucocitaria(10). Las alteraciones en estos aspectos de el estado inmunitario y ciertas funciones orgánicas inmaduras en

este grupo de edad, facilitan la colonización bacteriana de los tejidos, con lo que se contribuye a la susceptibilidad del neonato a la perforación(11, 12).

La colonización bacteriana se inicia desde el nacimiento, cuando el niño abandona el útero y encuentra la flora cervical y vaginal(13). Las bacterias se adhieren a la piel y orificios del neonato y la colonización del tubo digestivo aparece con la primera deglución. Hacia los 10 días, la mayoría de los recién nacidos tienen colonizado su intestino con una gran variedad de bacterias aerobias y anaerobias( 14 ).

El neonato con peritonitis es a menudo un pequeño que por alguna razón ha permanecido en el hospital, ha recibido alimentación especial o ha sido sometido a diversas maniobras terapéuticas con penetración corporal ( cateteres IV y sondas ) por lo que, - la flora gastrointestinal del dicho grupo tendrá diferencias con la flora del neonato sano. Los niños en la unidad de cuidados intensivos están sometidos a una colonización limitada de especies bacterianas que tienden a ser patógenas, especialmente enterobacterias(15,16).

El componente bacteriológico de la peritonitis neonatal esta representado por las bacterias encontradas en cultivos de líquido peritoneal y sangre. En una serie de 118 neonatos manejados en el hospital de la universidad de Nuevo México, de los cuales

la mayoría fueron llevados a cirugía indicada por infarto intestinal y perforación. Las bacterias predominantes fueron Klebsiella, siguiéndole en frecuencia las especies anaerobias que normalmente habitan en el intestino como C. Perfringens y Bacteroides fragilis, E coli aparece como el cuarto en frecuencia( 17 ).

La revisión de Bell de 53 muestras de líquido peritoneal de pacientes con peritonitis secundaria a perforación gastrointestinal, señala que en el 21% creció flora aerobia-anaerobia mixta, y en el resto solo hubo proliferación de especies aeróbicas o facultativas( E. Coli, Klebsiella, Citrobacter, etc.).

La peritonitis aparece como una infección sinérgica, especialmente cuando es seguida por contaminación de contenido del colon o de un intestino delgado obstruido(16), en estos casos, la virulencia aumenta en forma significativa a la que presentarían en forma individual cada uno de los componentes bacterianos. Los participantes aerobios son en su gran mayoría Gram negativos que pueden crecer como anaerobios facultativos, manteniendo la tensión de oxígeno local a un nivel muy reducido. Las endotoxinas son un factor adicional en la infección por Gram negativos, las cuales pueden activar mecanismos fisiopatológicos que producen choque y muerte. Los anaerobios secretan potentes enzimas que aumentan la invasividad bacteriana, inactivan antibióticos y proveen ciertos substratos parcialmente digeridos que sirven como nutrientes para ambos grupos de patógenos.

Recientes modelos experimentales para sépsis de origen intra-abdominal han corroborado los efectos sinérgicos de la flora intestinal. La dosis mínima infectante de *E coli* es disminuida en presencia de *Bacteroides fragilis* y *viscervera*( 19).

En lo referente al tratamiento, hay que considerar que la peritonitis neonatal es una condición especial y que amerita de una terapia antimicrobiana especial. En estos casos, una combinación de antibióticos es requerida especialmente porque los componentes infecciosos son múltiples. Se ha propuesto que la triple terapia antimicrobiana a base de un aminoglucósido, una penicilina y clindamicina es una de las medidas iniciales en todo niño en quien se sospeche perforación intestinal o peritonitis, y la modificación del tratamiento se basa en los resultados de cultivos y antibiogramas( 3 ).

La clindamicina ha sido asociada con el desarrollo de colitis pseudomembranosa( colitis asociada a antimicrobianos ) y dado que hasta en un 20% de recién nacidos sanos desarrollan colonias de *Clostridium difficile*, el patógeno presente en las colitis asociadas a antibióticos, parece prudente restringir el uso de clindamicina durante este período (20,21).

El metronidazol ha pasado a ser el fármaco de elección en las infecciones por anaerobios en el período neonatal( 22, 23 ) y sólo en fechas recientes se ha comenzado a utilizar ( en los recién nacidos ) como parte del manejo de la sépsis de origen intra-abdominal lo que algunos autores han asociado a una mayor sobre-

vida en estos pacientes( 24, 25 ).

Las propiedades farmacocinéticas del metronidazol han sido estudiadas en los recién nacidos, con lo que se ha establecido la dosis adecuada en base a su peso y edad gestacional. La vida media del metronidazol en el neonato está alargada, teniendo una relación inversa con la edad gestacional. Se ha propuesto, que 15 mg/kg I.V. como dosis única inicial es suficiente para producir niveles terapéuticos por 48 hrs en el prematuro y por 24 hrs en el neonato de término. Dosis subsecuentes se calculan a 7.5mg /kg I.V cada 12 hrs durante la primera semana de vida( 26, 27 ).

En varios estudios en los que el metronidazol se ha utilizado en recién nacidos, no hay reportes de efectos colaterales. Las pruebas de teratogenicidad en animales han resultado negativas para el metronidazol y no hay evidencia de cualquier efecto adverso en la evolución del embarazo de mujeres tratadas por tricomoniasis incluso durante el primer trimestre. El posible efecto carcinogénico que se ha atribuido al metronidazol en animales, no ha podido comprobarse en humanos. El seguimiento por 10 años o más, de 771 mujeres que fueron tratadas con metronidazol, no mostró mayor riesgo para cáncer( 28 ).

El metronidazol puede ser utilizado con seguridad ya que, es bien tolerado por los pacientes, con prácticamente nulos efectos colaterales a corto y largo plazo ( 28 ).

En base a los antecedentes previos y a lo que, en nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales, la terapia antimicrobiana de

inicio en los pacientes con súpia de origen intraabdominal, no incluye un antibiótico específico contra anaerobios, se propone la utilización de una terapia antimicrobiana múltiple en la que se incluye el metronidazol. Nuestro objetivo es comparar la respuesta clínica e índices de morbimortalidad del grupo de recién nacidos que recibieron la triple terapia antimicrobiana con la de los pacientes que no la recibieron.

#### MATERIAL Y METODOS.

Se incluyeron en el estudio pacientes de 1 a 30 días de edad que ingresaron al servicio de cirugía pediátrica del Centro Médico " La Raza " I.M.S.S en el período comprendido entre enero de 1986 a diciembre de 1987, con diagnóstico de peritonitis bacteriana secundaria a perforación gastrointestinal. Estos pacientes se sometieron a cirugía y a un protocolo de tratamiento antimicrobiano a base de metronidazol, gentamicina y penicilina.

El estudio no incluyó a pacientes con peritonitis por omfalocelo roto, gastroquisis, neonatos con peritonitis primaria o con peritonitis meconial no asociada a perforación del tubo digestivo. Se excluyeron aquellos R.N en los que se suspendió o se agregó cualquier antimicrobiano diferente a metronidazol, gentamicina y penicilina.

El grupo control estuvo formado por los recién nacidos con el mismo diagnóstico y que ingresaron 2 años previos a los que se

realiza el estudio, teniendo como única variable con el grupo problema el que, en ellos no se utilizó el metronidazol.

La dosis de metronidazol fue la siguiente: en R.N de término, dosis inicial única de 15 mg/kg/IV, 24 hrs. después se continúa con 7.5 mg/kg cada hrs. por 10 días. En prematuros se da la misma dosis inicial y 48 hrs. después se continúa con 7.5 mg/kg/IV cada 12 hrs. por 10 días.

Penicilina y gentamicina a dosis convencionales.

Se toman muestras sanguíneas para estudios de laboratorio al ingreso del paciente y se repetirán acorde la evolución clínica del mismo, haciendo énfasis en aquellos que se aceptan como útiles en el seguimiento de la septicemia neonatal (BH, fibrinogeno-productos líticos de fibrina, determinación de plaquetas, etc.).

Con las técnicas convencionales en el laboratorio clínico, se procesarán muestras para aerobios y anaerobios de sangre y líquido peritoneal.

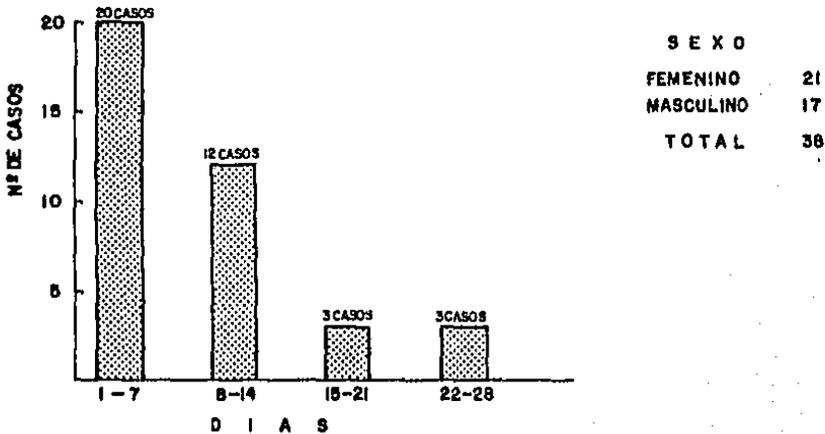
Para evaluar la respuesta, se analizan aspectos referentes al curso clínico, bacteriología, terapéutica y morbimortalidad. Se aplica una prueba estadística (CHI CUADRADA) para establecer comparación entre el índice de mortalidad previo al uso de la triple terapia antimicrobiana y el actual.

RESULTADOS.

El grupo estudiado lo formarón 38 neonatos con diagnóstico de perforación gastrointestinal y peritonitis, 17 del sexo masculino y 21 del sexo femenino. En el 84 % de nuestros pacientes el diagnóstico se estableció durante las primeras 2 semanas de vida y la mayoría de ellos en la primera semana.(fig.1).

**UTILIDAD DEL METRONIDAZOL EN LA PERITONITIS NEONATAL**

**EDAD EN LA QUE SE ESTABLECE EL DIAGNOSTICO**



CIR. PED. C.M.R.

Fig.1.

22 pacientes pesaron más de 2500 grs(57%) y 12 de ellos entre 1500 y 2500 grs, 4 neonatos tenían un peso menor a 1500 grs.

La etiología de la perforación se ilustra en el cuadro 1. La enterocolitis necrosante fue causa de perforación y peritonitis en el 64% de los casos, otras causas menos frecuentes fueron la perforación traumática por sonda, la oclusión intestinal congénita, perforación gástrica espontánea, etc.

---

**CAUSAS DE PERFORACION EN 56 RECEN NACIDOS**

1) ENTEROCOLITIS NECROSANTE	24 CASOS (64%)
2) PERFORACION POR SONDA	3 CASOS
3) VOLVULO DE INTESTINO MEDIO	2 CASOS
4) ATRESIA DE INTESTINO COMPLICADA	2 CASOS
5) ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG	2 CASOS
6) COMPLICACIONES DE CIRUGIA INTES TINAL	2 CASOS
7) VOLVULO DE INTESTINO POR QUISTE DE MESENTERIO	1 CASO
8) PERFORACION POR ULCERA DUODENAL	1 CASO
9) PERFORACION GASTRICA ESPONTANEA	1 CASO

---

Cuadro 1.

Las manifestaciones clínicas principales fueron distensión abdominal, vómitos, evacuaciones con sangre y cambios en la pared abdominal como edema, resistencia muscular aumentada, red venosa colateral y equimosis, presentes estos últimos datos hasta en el 80% de los casos. (Cuadro 2).

### UTILIDAD DEL METRONIDAZOL EN LA PERITONITIS NEONATAL

MANIFESTACIONES CLINICAS	% DE CASOS
DISTENSION ABDOMINAL	100 %
VOMITOS	78 %
EVACUACIONES CON SANGRE	38 %
CAMBIOS EN LA PARED ABDOMINAL (EDEMA, RESISTENCIA MUSCULAR RED VENOSA COLATERAL EQUIMOSIS)	80 %

CIR. PED.  
C. M. R.

Cuadro 2.

El neumoperitoneo es el hallazgo radiológico más frecuente en contrandose hasta en el 90% de los casos. Pruebas de coagulación alteradas ( 68%), trombocitopenia(52%), anemia (35%), leucopenia(27%) y acidosis metabólica (34%) se encontraron asociados frecuentemente a la peritonitis.

Todos los pacientes fueron llevados a cirugía y los procedimientos quirúrgicos dependieron de los hallazgos transoperatorios. Derivación intestinal se hizo necesaria en el 87% de los casos. Los tipos de cirugía realizados se muestran en el cuadro 3. Cabe hacer notar que, a todos nuestros pacientes se les colocaron drenajes tipo pen rose para continuar el drenaje de la cavidad peritoneal en el postoperatorio.

El cuadro 4, muestra los germenos aislados en los cultivos de líquido peritoneal y sangre. E. Coli y K.Pneumoniae fueron los germenos que se aislaron con mayor frecuencia de los cultivos de líquido peritoneal con el 46%, seguido por los bacilos anaerobios Gram negativos y cocos anaerobios Gram negativos. En 14 de los cultivos se aisló más de un germen( flora mixta ).

Los cultivos de sangre fueron obtenidos en el preoperatorio, antes de instituir la terapia antimicrobiana. Se obtuvieron 14 cultivos positivos, el germen más frecuentemente aislado fue el estafilococo epidermidis con 5 casos(37%), E. Coli, Klebsiella Pneumoniae con 3 y 2 casos respectivamente. Pseudomona S.P. se aisló en 2 ocasiones. Se encontro Bacteroides en 1 cultivo de sangre.

TRATAMIENTO QUIRURGICO	Nº DE CASOS	PORCENTAJE
DERIVACION INTESTINAL	22	88 %
RESECCION INTESTINAL Y DERIVACION	7	18 %
CIERRE PRIMARIO DE PERFORACION	5	13 %
RESECCION INTESTINAL Y ANASTOMOSIS	4	11 %
DRENAJE DE CAVIDAD CON PEN ROSE	38	100 %

Cuadro 3.

CULTIVOS DE LIQUIDO PERITONEAL Y SANGRE		
	LIQUIDO PERITONEAL	SANGRE
ESCHERICHIA COLI	9 (26 %)	3 (21%)
KLEBSIELLA PNEUMONAE	7 (20.5%)	2 (14%)
ESPECIES BACTEROIDES	4 (12 %)	1 (7%)
CLOSTRIDIUM PERFRINGENS	3 (9 %)	0
OTROS ANAEROBIOS	3 (9 %)	0
PSEUDOMONA S.P.	3 (9 %)	2 (14%)
ENTEROBACTER AG.	2 (6 %)	1 (7%)
E. FAECALIS	2 (6 %)	0
ESTAFILOCOCO EPIDERMIDIS	1 (2.5%)	5 (37%)
<b>T O T A L</b>	<b>34 (100%)</b>	<b>14</b>

Cuadro 4.

La complicación principal fue la septicemia de punto de partida intraabdominal con 17 casos(45%), 6 de estos pacientes evolucionaron hacia la mejoría y 11 de ellos fallecieron. Se detectaron otras complicaciones que podemos catalogar como menores ya que, respondieron en forma satisfactoria al tratamiento médico o quirúrgico y no tuvieron influencia en la mortalidad.(cuadro 5)

COMPLICACIONES	N DE CASOS	PORCENTAJE
SEPTICEMIA	17	45 %
OCLUSION INTestinal POR BRIDAS	3	
ABSCESO RESIDUAL	1	
INTESTINO CORTO	1	
INFECCION DE HERIDA QUIRURGICA	3	
ESTENOSIS DE COLON	2	
FISTULA ENTEROCUTANEA	1	

CUADRO 5.

La mortalidad global en esta serie fué de 36%. Fallecieron 14 pacientes y sobreviven 24. Todos los neonatos que pesaron menos de 1 500 Gra. fallecieron

La principal causa de muerte en la septicemia y sus complicaciones. La mortalidad se representa en la figura 2.

---

**MORTALIDAD**

---



Figura No.2

En los dos años previos a este estudio, se manejaron 21 recién nacidos con perforación gastrointestinal. La mortalidad en esta primera serie fué de 58 %, comparada con el 36% de nuestro grupo problema.

Al aplicar una prueba estadística (CHI cuadrada) encontramos que se obtiene  $p < 0.01$  lo cual, es estadísticamente significativo (Fig. 3)

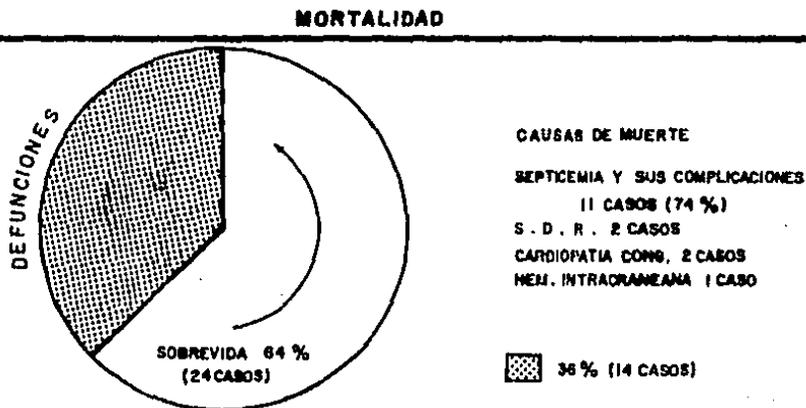


Figura No. 3

**DISCUSION:**

La perforación gqatrointestinal y peritonitis del recién nacido es un problema grave, asociado a un pronóstico malo y elevada mortalidad. Series recientes de neonatos con peritonitis reportan que los índices de morbilidad y mortalidad tienden a disminuir sin embargo, la septicemia de punto de partida intraabdominal y el choque refractario siguen siendo las causas más comunes de muerte en esta población (3,5,6).

La gran mayoría de nuestros pacientes sufrieron perforación del tubo digestivo secundaria a enterocolitis necrosante, otros tenían alguna malformación gastrointestinal que los predispone a la perforación. En algunos casos este problema puede prevenirse al hacer un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado.

Dentro de las manifestaciones clínicas de peritonitis los cambios en la pared abdominal como edema, resistencia muscular aumentada - red venosa colateral y equimosis se reportan como poco frecuente (5,6). En nuestra serie estas manifestaciones se observaron hasta en un 80% atribuido probablemente al establecimiento tardío del diagnóstico y envío retardado a nuestra unidad.

A su ingreso cerca de la mitad de nuestros pacientes tenían alteraciones clínicas y por laboratorio que hacían sospechar fuertemente septicemia entre ellas leucopenia, trombocitopenia, pruebas de coagulación alteradas, etc.

El componente bacteriológico de la peritonitis estuvo representado por los gram negativos y anaerobios. Los cultivos en sangre sin embargo, reportan como germen más frecuentemente aislado el estafilococo epidermidis.

Si tomamos en cuenta que la septicemia de punto de partida intraabdominal es la complicación más frecuente cuando ha ocurrido perforación de la vía digestiva (45% en nuestra serie) y, el componente bacteriológico de la peritonitis es múltiple e incluye anaerobios, creemos que justifica la utilización de un esquema antimicrobiano múltiple que incluya un antibiótico contra estos gérmenes.

La clindamicina es utilizada por algunos autores sin embargo, ha sido asociada con el desarrollo de colitis pseudo membranosa (Colitis asociada a antibióticos) por lo que, se comenzó a restringirse el uso de la clindamicina en este período (20,21)

El metronidazol ha pasado a ser el fármaco de elección en las infecciones por anaerobios en el período neonatal (22,23), por lo que fué utilizado en nuestros pacientes con buena tolerancia y prácticamente nulos efectos colaterales. Al utilizar el Metronidazol agregado a Penicilina y un aminoglucósido, se observó -- una mayor sobrevida (64%), comparada con la del grupo de neonatos con el mismo problema pero que, en ellos no se utilizó el metronidazol (42%). Lo anterior es estadísticamente significativo, p menor de 0.01.

CONCLUSIONES:

- I.- La septicemia es la principal causa de muerte cuando ha ocurrido perforación de la vía digestiva en los R.N.
- II.- El componente bacteriológico de la peritonitis es múltiple e incluye anaerobios.
- III.- El Metronidazol mejora la sobrevida de los neonatos con peritonitis.
- IV.- El metronidazol puede ser utilizado con seguridad en la etapa del recién nacido, sin efectos secundarios a corto y largo plazo.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

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

- 1.- Emanuel, B., Zlotnik P., and Raffanaperger J.: Perforation of the gastrointestinal tract in infancy and childhood. Surg. Gynecol.Obstet., 146: 926, 1978.
- 2.- Flores P., Zaldivar J., Velazquez J.: Síndrome de oclusión intestinal neonatal congénito. Memorias del XIX Congreso Nacional de - Cirugía Pediátrica. San Luis Potosí, S.L.P. México. 1986.
- 3.- Bell M.: Peritonitis en el recién nacido: Conceptos actuales. Clin. Ped. Nort.AM 32: 1231, 1985
- 4.- Thalander H.: Perforation of the gastrointestinal tract of the -- newborn infant. Am. J. Dis. Child. 58: 371, 1939.
- 5.- Prevot. J., Gradadier G., and Schmitt M.: Fetal peritonitis. Prog. Pediatr.Surg. 13: 257, 1979.
- 6.- Bell M.: Gastrointestinal perforation and peritonitis in the ne nats. Surg.Gynecol.Obstet., 160: 20, 1985
- 7.- Walker W A.: Gastrointestinal host defence. Importance of gutolo sure in control of macromolecular transport. Ciba Foundation Sym posium. 70:201, 1979.
- 8.- Lawrence G., Bates J., Gaul A.: Pathogenesis of neonatal necroti zing enterocolitis. Lancet I:137, 1982.
- 9.- AllenSmith M., McCellan B., Butterworth M.; The development of immunoglobulin levels in man. J. Pediatr. 72:276, 1968.
- 10.- Wright J jr., Ank B., Herboast jr.: Decreased bacteriocidal acti-- vity of leukocytes of stressed newborn infants. Pediatrics. 56: 579, 1975.
- 11.- Bell M., Shackelford P., and Mollleton J.:Hypothesis: Neonatal necrotizing enterocolitis is due to the acquisition of a patho-- ganic organism by a susceptible host infant. Surgery, 97:350 , - 1985.
- 12.- Puri P., and Roen, U.: IgA antibody response in the neonate fo--

- llowing gastrointestinal surgery. *J. Pediatr. Surg.* 16:850, -- 1981
- 13.- Brook I., Barret C T.; Aerobic and anaerobic bacterial flora -- of the maternal cervix and newborn gastric fluid and conjunctiva A prospective study. *Pediatrics.* 63: 451, 1979.
- 14.- Long S B., Swenson R M.: Development of anaerobic fecal flora in healthy newborn infants. *J. Pediatr.* 91:298, 1977.
- 15.- Goldman D R., Lecalir J., and Maccone A.: Bacterial colonization of neonates admitted to an intensive care environment. *J. Pediatr.*, 93 : 288. 1978.
- 16.- Peter G., and Nelson J.: Factors affecting neonatal *E. Coli* K1 rectal colonization. *J. Pediatr.*, 93:866, 1978.
- 17.- Koslooke A M., and Stone H H.: Surgical infections. in Welch K J., Randolph G J., Ravitch M M.(eds); *Pediatric Surgery*, Ed 4. Chicago Year Book Medical Publishers, 1986. pp.78-88.
- 18.- Stone H H., Kolb I D., Scheber G E .; Incidence and significance of intraperitoneal anaerobic bacteria. *Ann Surgery.* 181: 705, -- 1975.
- 19.- Stone H H.: Surgical infections. in Ravitch M M., Welch K G., Benson C D.(ed): *Pediatric Surgery*, Ed.3. Chicago Year. Book. Medical publishers. 1979, pp 70-79.
- 20.- Vascidi R P., Bartlett J G.: Antibiotic Associated pseudomembranous colitis in children. *Pediatrics*, 67: 381, 1981.
- 21.- D'Onofrio S T., Myers M G.: Clostridium difficile toxin in asymptomatic neonates. *J. Pediatr*, 100: 431 , 1982.
- 22.- No Cracken G H.: Farmacología clínica y dosificación. En terapéutica antimicrobiana en el recién nacido. 2 ed. Editorial médica panamericana. Buenos Aires 1984. pág. 73-76.
- 23.- Feldman W E.; Bacteroides fragilis ventriculitis and meningitis *AM. J. Dis. Child.* 130:880, 1976.

- 24.- De Luvois J.; Necrotizing enterocolitis. J. Hosp. Infect. 7:4 , 1986.
- 25.- Verweylen D J., De leet M H., Pardov A.: Neonatal necrotizing - enterocolitis: from reduction of mortality to reduction of morbidity. Acta Anaesthesiol Belg. 36: 153-9, 1985.
- 26.- Hall P., Meye C.H.: Intravenous metronidazole in the newborn. - Arch.Dis Child. 58:529-31. 1983.
- 27.- Jager Roman E., Doyle P E.: Pharmacokinetics and tissue distribution of metronidazole in the newborn infant. J. Pediatr 100 - (4): 651, 1982.
- 28.- Roe F.J: Safety of nitroimidazoles. Scand. J. Infect. Dis.(suppl) 46: 72, 1985.