

11249

16



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.**

**HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS  
DE NENTEROCOLOITIS NECROSANTE  
EN PACIENTES RECIEN NACIDOS DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.**

SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

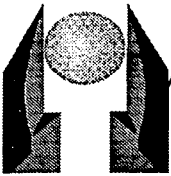


**TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**

DIRECCION DE ENSEÑANZA

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

**DRA. ROMELIA C. LOPEZ ALVARADO**



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE DE 2002

**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**

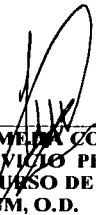
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS  
DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN  
NECROPSIAS DE PACIENTES RECIEN  
NACIDOS DEL HOSPITAL  
GENERAL DE MEXICO O.D.**

**TRABAJAJO DE INVESTIGACION  
QUE PRESENTA LA  
DRA. ROMELIA C. LÓPEZ ALVARADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE LA  
ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGIA**

**HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS DE ENTEROCOLITIS  
NECROSANTE EN NECROPSIAS DE PACIENTES  
RECIEN NACIDOS DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.**



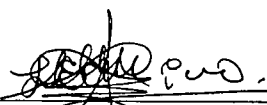
---

**DR. FRANCISCO MEDINA COVARRUBIAS**  
**JEFE DEL SERVICIO PEDIATRIA**  
**TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA**  
**HGM, O.D.**



---

**DR. ALEJANDRO ECHEAGARAY DEL VILLAR**  
**JEFE DE ENSEÑANZA**  
**SERVICIO PEDIATRIA**  
**HGM, O.D.**



---

**DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO**  
**PEDIATRA NEONATOLOGO**  
**PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGIA**  
**TUTOR DE TESIS**  
**HGM, O.D.**

## INDICE

INTRODUCCIÓN.....	01
MARCO TEORICO.....	03
PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	15
DISEÑO DE ESTUDIO.....	16
OBJETIVOS.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
RESULTADOS.....	24
GRÁFICAS.....	26
DISCUSIÓN.....	32
CONCLUSIONES.....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	35

## INTRODUCCION

La enterocolitis necrosante (ECN) es la urgencia gastrointestinal más común que se presenta durante el periodo neonatal(1) y representa la patología más seria y frecuente observada en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN)(2).

La enfermedad ha sido descrita con varios nombres, que incluyen: Enteritis necrosante aguda, enterocolitis neonatal, enfermedad intestinal isquémica neonatal y perforación intestinal espontánea del recién nacido.

Se reporta una incidencia del 1 al 7.75%(3,5), estimándose de 1900 a 9000 casos anuales de la enfermedad en Estados Unidos de Norteamérica. Se observa una relación inversa entre la edad gestacional y la incidencia de enterocolitis(6,8). Wilson y col., reportan una tasa de 0.11 casos en niños con peso al nacer igual o mayor a 2500 gramos, incrementándose a 42.1 casos por cada 1000 nacidos vivos en niños con peso menor a 1000 gramos(9). Se estima que 5 al 32% de los casos de ECN se presenta en recién nacidos vivos con edad gestacional igual o mayor 38 semanas(10,11).

La ECN en niños de término se ha asociado a: ruptura prematura de membranas, corioamnioitis, preeclampsia materna, asfixia perinatal, peso bajo para edad gestacional, presencia de cateterismo umbilical, dificultad respiratoria, hipoglucemia y policitemia(10,16). La ECN en pacientes de término se ha relacionado con otras patologías como coartación de la aorta(18), síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico(19), intolerancia a la leche de vaca(20), hipotiroidismo congénito(21), así también se han reportado casos asociados a defecto del cierre del tubo neural(22).

Los distintos estudios sobre la etiología y la patogenia de la ECN coinciden en que es una enfermedad multifactorial que resulta de la manifestación de un proceso fisiopatológico complejo que involucra al menos dos de los factores básicos(23):

1. Isquemia intestinal / Injuria por reperfusión después de hipoxia / isquemia.
2. Colonización de tubo digestivo por bacterias patógenas.
3. Presencia de sustrato en la luz intestinal.
4. Mediadores inflamatorios.

Otros factores asociados a la patogenia de la ECN parecen involucrar varios procesos que actúan sobre el intestino inmaduro y expuesto a condiciones de estrés.

En este estudio se analizan los hallazgos Anatomopatológicos de ECN en necropsias de pacientes recién nacidos del Hospital general de México, O.D., en el que se comparan con los descritos en la literatura así también se analizan los antecedentes y datos clínicos asociados con la patogenia de cada paciente que llevó a desarrollar dicha enfermedad.

## MARCO TEORICO.

La enterocolitis necrosante (ECN) es la urgencia gastrointestinal más frecuente del tubo digestivo durante el periodo neonatal(1); descrita por primera vez en el siglo XIX, desde el decenio de 1960 se ha reconocido como un trastorno neonatal importante. Desde 1965 se han publicado en la literatura inglesa diversos estudios descriptivos y más de 20 de estos de pacientes y testigos. Sin embargo su causa y su patogenia siguen siendo controversia(24).

### EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia varía mucho de una sala de cunas a otra, tanto de una región geográfica a otra. Se reporta una incidencia del 1 al 7.75%(3,5), estimándose de 1900 a 9000 casos anuales de la enfermedad en estados Unidos de Norteamérica. Se observa una relación inversa entre la edad gestacional y la incidencia de enterocolitis(6,8). Wilson y col., Reportan una tasa de 0.11 casos en niños con peso al nacer igual o mayor a 2500 gramos, incrementándose a 42.1 casos por cada 1000 nacidos vivos en niños con peso menor a 1000 gramos(9). Se estima que 5 al 32% de los casos de ECN se presenta en recién nacidos vivos de edad gestacional igual o mayor 38 semanas(10,11).

Muchos de los lactantes con ECN fueron prematuros al nacer. En series clínicas informadas, 62 a 94% de los pacientes son prematuros(24).

La edad de inicio de la enterocolitis (al igual que la incidencia) tiene relación inversa con el peso y la edad gestacional al nacer. Stoll y col. Informaron una edad media en el momento del diagnóstico de 20.2 días para lactantes para lactantes nacidos a las 30 o menos semanas de gestación, 13.8 días para los nacidos de 31 a 33 semanas y 5.4 días para los de mas de 34 semanas o más. En todos los pacientes de mas de 36 semanas se diagnóstico a los 7 días.

Las muertes relacionadas con la ECN dependen del choque resistente a tratamiento, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia de múltiples órganos, perforación intestinal con sepsis necrosis intestinal extensa y complicaciones de síndrome de intestino corto posterior al tratamiento quirúrgico. La mortalidad al igual que la incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso. Se desconoce si la ECN es menos grave en pacientes de término o si estos son más capaces de resistir la enfermedad(25).

#### FACTORES DE RIESGO:

Los factores de riesgo que se encuentran con mayor frecuencia en pacientes que presentan ECN son(10,16):

- Cesárea
- Presentación pélvica
- Embarazo múltiple
- Hemorragia materna
- Ruptura prematura de membranas.
- Edad menor de 34 semanas
- Bajo peso para edad gestacional.
- Peso extremadamente bajo al nacer
- Policitemia.
- Síndrome de dificultad respiratoria
- Asfixia.
- Choque.
- Apneas recurrentes.
- Canalización de vasos umbilicales.
- Exsanguinotransfusión y transfusiones.

-Persistencia del conducto arterioso.

-Alimentación excesiva o volúmenes incrementados rápidamente.

-Uso de formulas hipertónicas.

## ETIOPATOGENA.

Los distintos estudios sobre la etiología y la patogenia de la ECN coinciden en que es una enfermedad multifactorial que resulta de la manifestación de un proceso fisiopatológico complejo que involucra al menos dos de los siguientes factores básicos(26):

1. Isquemia intestinal / Injuria por perfusión después de hipoxia/ isquemia.
2. Colonización del aparato digestivo por bacterias patógenas.
3. Presencia de sustrato en la luz intestinal.
4. Mediadores inflamatorios.

## ISQUEMIA.

La isquemia se produce por tres mecanismos fundamentales:

a) Vasoespasmó. Ocurre principalmente durante la asfixia cuando se produce el denominado "reflejo de inmersión" ó "zambullida". Este es un mecanismo de defensa para proteger los órganos vitales de la hipoxia, el cual consiste en una redistribución del flujo sanguíneo al corazón y al sistema nervioso central a expensas del territorio esplácnico(27).

b) Trombosis. Se observa con el uso de catéteres umbilicales ya sea arteriales ó venosos, administración de sustancia como calcio, bicarbonato de sodio o dextrosa al 50% a través de los mismos. Es más frecuente cuando la punta del catéter se encuentra mas allá de la salida de la mesentérica superior(27).

C) Estados de bajos volúmenes minuto. Ejemplo: choque séptico, choque cardiogénico, persistencia del conducto arterioso. En los RN en los que el cierre del conducto arterioso no se ha producido se observa mayor incidencia de ECN. La explicación probable es que durante la diástole existe un flujo retrógrado en la aorta lo que produce isquemia de la mucosa intestinal, además el cortocircuito de derecha a izquierda ocasiona menor flujo al intestino ("robo" de sangre al territorio posductal)(27).

Cualquiera que sea el mecanismo de hipoxia isquemia involucrado, los eventos que siguen al evento de reperfusión pueden dañar la mucosa intestinal aun más. Este proceso incluye la liberación de mediadores de respuesta inflamatoria y la formación de radicales libres de oxígeno. La acción citotóxica del superóxido, resulta en pérdida de la integridad celular. El daño causado por la injuria de reperfusión puede variar desde cambios enzimáticos con mala absorción hasta la necrosis completa de la mucosa intestinal afectada(28).

#### COLONIZACIÓN INTESTINAL POR BACTERIAS PATOGENAS

La colonización del aparato digestivo comienza durante el pasaje por el canal vaginal. Durante la primera semana de vida la mayoría de los RN tienen colonizado el intestino con los gérmenes habituales, estos microorganismos colonizadores incluyen tanto aerobios como (estafilococo coagulasa negativo)(29) así como anaerobios facultativos, (enterobacterias y enterococos) y anaerobios estrictos, (bacteroides, clostridium y bifidobacterium)(30).

En una tercera parte el paciente con ECN se encuentra un microorganismo en hemocultivo. Sin embargo muchos autores postulan que la bacteremia sería la colonización de una translocación de bacterias desde la luz intestinal como consecuencia de la lesión de la mucosa preexistente(30).

No es claro si los episodios de enterocolitis deben considerarse como la consecuencia local directa de microorganismos productores de ECN, o si la enterocolitis sobreviene como resultado de otros mecanismos de un recién nacido con estrés intenso. La sepsis puede ser similar a la hipoxia /asfixia en la presencia de un subgrupo de casos ECN.

La incapacidad para identificar gérmenes inespecíficos como productores de ECN ha llevado a un grupo de investigadores a atribuir causa de enterocolitis a germen productor de toxina(29).

#### PRESENCIA DE SUSTRATO EN LA LUZ INTESTINAL.

Entre 90% al 97% de los RN que presentaron ECN, fueron alimentados previamente. Los alimentos en la luz intestinal aumentan las exigencias metabólicas de ese intestino que ha sido previamente expuesto a la isquemia. Así también se ha visto que uno de los factores que juegan un papel etiológico en el desarrollo de ECN, es el momento de iniciación de la alimentación, el volumen y la osmolaridad de la misma así como la progresión en su administración. Aun no se sabe el mecanismo por el cual se produce ECN con el exceso de alimentación(31).

Se ha tratado de determinar el efecto de distintas modalidades de alimentación sobre la aparición de ECN, únicamente se ha demostrado correlación con la rapidez de la progresión de la alimentación. Un aumento de las demandas metabólicas de lo que asegura una porte de oxígeno y nutrientes a la mucosa intestinal.

Un factor que se debe tener en cuenta en la fisiopatología de la ECN es la composición de los alimentos, que no son solo las fórmulas lácteas sino también los medicamentos y las sustancias inactivas que los acompañan. Finner y col. Describen la asociación de ECN con

la administración de 200 Mg. de vitamina E por vía oral en un preparado de propilenglicol, el cual aumenta la osmolaridad(30).

#### MEDIDADORES DE RESPUESTA INFLAMATORIO.

Se han demostrado en los últimos años mediadores inflamatorios como el factor activador de plaquetas (PAF), y el factor alfa de necrosis tumoral (a TNF) y endotelina 1 (ET-1) en modelos animales de ECN. También se han postulado radicales libres derivados del O<sub>2</sub>(15,32).

#### OTROS FACTORES ASOCIADOS.

La prematurez es el factor predisponente primario para la ECN, no se entiende bien su efecto. Los factores que podrían afectar la susceptibilidad de prematuros a ECN incluyen 1) alteraciones del sistema inmunitario y función anormal de la IGA secretora 2) una mucosa intestinal inmadura 3) actividad suprimida de enzimas y hormonas de la mucosa gastrointestinal y 4) alteraciones de la autorregulación del flujo sanguíneo. Además de que los prematuros tienen alteraciones del metabolismo del PAF y de la regulación de otros mediadores lo que aumenta el riesgo de ECN(33).

Se han observado mayor incidencia de ECN, en niños de madre que usaron cocaína durante el embarazo, esta es una droga que produce efectos vasoconstrictores que se traduce en disminución del flujo placentario e insuficiencia placentaria crónica(31).

#### PRESENTACIÓN CLINICA.

Se han mencionado varias formas de presentación de las manifestaciones clínicas de ECN, Kanto, Hunter y Stoll presentaron una revisión amplia de la misma, la que se puede presentar de forma benigna, con intolerancia de la alimentación, distensión abdominal, cambios en el patrón de las heces y o sangre oculta en materia fecal, así también puede

presentarse como enfermedad mas grave con distensión abdominal, heces sanguinolentas y síntomas sistémicos. Dentro de los síntomas que se mencionan se encuentran síntomas gastrointestinales como son: distensión abdominal, Hipersensibilidad abdominal, intolerancia alimentaria, vaciamiento gástrico tardío, vómitos, sangre oculta en heces, cambio de patrón de las evacuaciones/ diarrea, masa abdominal y eritema de la región periumbilical. En cuanto a los síntomas sistémicos los cuales son: letargia, apnea o dificultad respiratoria, distermias, acidosis metabólica y/ o respiratoria, inestabilidad a la glucosa, CID y hemocultivos positivos(33).

El inicio de la ECN se puede dar de forma repentina o insidiosa, en prematuros se presenta principalmente en forma insidiosa y se caracteriza por grados variables de intolerancia a la vía oral o presencia de residuo gástrico mas alta de lo aceptable, también puede presentarse varios grados de distensión abdominal y presencia de sangre oculta en heces(33).

La ECN puede presentarse en prematuros de bajo peso o RN de término "sanos". En pacientes prematuros o de término muy enfermos puede pasar desapercibida ya que su gravedad u otra patología enmascara el cuadro.

Dentro de las manifestaciones clínicas mencionadas las más frecuentes son: Distensión abdominal; la cual está presente en un 70 a 90% de los pacientes con ECN, según distintas series. Kliegeman y Fanaroff la describen como la mas frecuente junto con la presencia microscópica de sangre. El abdomen cuando se muestra tenso y doloroso generalmente indican la presencia de gangrena, perforación o peritonitis. Se puede acompañar de un asa intestinal palpable, localizada generalmente en el cuadrante inferior derecho. En caso de neumatisis se palpa algo similar a enfisema subcutáneo. La equimosis en la pared abdominal hace sospechar de gangrena o perforación(33).

Otras manifestaciones de las más frecuentes son: Sangrado gastrointestinal, la cual se ha visualizando y la otra parte es oculta, rara vez el sangrado es masivo y cuando esto sucede

ndica CID. U otra alteración de la coagulación. La retención gástrica se presenta en un 20 a 50% en forma de residuo gástrico o vómitos, la diarrea en cambio se presenta un 28% de los las pacientes con enterocolitis(36).

### MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS.

Estos son de importancia en el diagnóstico de la misma ya que las manifestaciones clínicas son inespecíficas. Por lo que antes la sospecha de ECN se incluye perfil radiológico de rutina.

Las manifestaciones más frecuentes son: Distensión abdominal, neumatosis intestinal, gas en sistema venoso porta. , Neumatosis intestinal y los datos de peritonitis que incluyen: aumento en el acumulo de liquido peritoneal, pérdida de contorno del intestino reparación de asas por liquido, asa fija por mas de 24 hrs. y aire libre en cavidad(34).

Sin embargo Kliegman y Fanaroff encuentran que en 19 de 135 pacientes se documentó ECN radiográficamente.

### CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS.

En la ECN, es patognomónico cuagulación necrosis e inflamación del intestino en pacientes RN. Puede involucrar una pequeña o gran porción del intestino en la mayoría de los casos, pero es más común ileon terminal, ciego o la parte derecha del colon. La mitad de los pacientes sometidos a cirugía, demostraron involucrado un solo segmento del intestino en su circunferencia, la otra mitad presentó compromiso discontinuo en varias partes del intestino. El intestino es usualmente distendido y la pared es muy translúcida, con machas rojas oscuras, y manchas grises, francamente necrotico o gangrenoso. Algunas pueden ser cubiertas por exudado fibrinoso. Otras áreas de neumatosis intestinal se presentan después de la aparición de burbujas de gas las cuales pueden confluir y son limitadas a la mucosa, o en otras áreas, el área transmural es exenta y puede ser el sitio de perforación en la mayoría de los casos. La peritonitis esta presente cuando ocurre perforación(26).

Las características histológicas más comunes son: coagulación ( isquemia) necrosis en presencia de más o menos 75% de los pacientes, la necrosis puede ser limitada en la mucosa o una más extensa, puede ser transmural. Otras características incluyen inflamación aguda y crónica, ulceración, hemorragia, edema, pseudomembranas, cambios regenerativos, y crecimiento bacterial o micótico. Se presentan algunas veces en arteriolas y venulas de pequeño calibre microtrombos. Las características histológicas son similares a estas en la enfermedad intestinal, conocida como en origen isquémico. Cada arteria mesentérica ocluida o embolizada y únicamente se puede ver en colitis o enteritis infecciosa estas características marcan reacción inflamatoria y neutrofilia. Algunos recién nacidos con ECN tienen una significativa inflamación aguda(35).

Los cambios tisulares tales como regeneración epitelial fibrosis, y formación de tejido de granulación es fundamentada en dos terceras partes de los casos. Esto sugiere una debilitación gradual del intestino durante el cual la mucosa se mantiene para reparar el daño(35).

Los casos en los cuales el segmento intestinal está comprometido por ECN y no se reseca en la fase aguda de la enfermedad es cuando NEC es subclínica. El intestino puede cicatrizar en una estructura fibrosa que requiere atención clínica semanas después(30).

En la mayoría de los casos la fibrosis se delimita totalmente dentro de lámina propia de la muscularis. Y a veces puede ser transmural. Las estructuras post ECN requieren excisión quirúrgica(3).

## TRATAMIENTO.

El tratamiento varía según el estadio clínico en que se encuentre el RN, el tratamiento incluye tratamiento médico y de soporte. Para mejor valoración del mismo se valora según los criterios modificados de Bell para la ECN en tres estadios(36).(cuadro 1).

**Estadio I A:** Se inicia manejo con protocolo básico ayuno y antibióticos por 48 a 72 hrs. Si los datos clínicos, de laboratorio y gabinete desaparece, se suspenden los antibióticos y se reinicia la vía oral cuidadosamente. En caso de presentar mejoría clínica con cultivos positivos o los índices de speiss continua se maneja el respectivo protocolo de antibióticos.

**Estadio I B:** Al igual que el caso anterior solo que en este caso el ayuno será de 7 a 10 días y se prolongará según los resultados de los cultivos.

**Estadio II A:** Se inicia con el protocolo básico, el ayuno se prolonga a 14 días, se valora la necesidad de oxígeno suplementario o asistencia ventilatoria según el control gasométrico, se recomienda el uso de aminas dopamina de dosis de 3 a 5 mcg/kg /min para mejorar la perfusión mesentérica y se vigila alteraciones en la coagulación.

**Estadio IIB:** Se trata como el anterior, además de asegurar ventilación y oxigenación adecuada, se maneja vía central, se monitorea PVC y resto de estado hemodinámico se valora el uso de expansores de volumen e inotropicos positivos. Se debe tomar control gasométrico para valorar acidosis metabólica, en caso de la misma se corregirá. Según los tiempos de coagulación se tratarán con plasma fresco y vitamina K. Se debe mantener la homeostasis y evitar la progresión de la enfermedad.

**Estadio III A:** Además de lo anterior se valora datos que indique realización de paracentesis.

**Estadio III B:** Se indica laparotomía y tratamiento para anaerobios.

**CUADRO 1**  
**CRITERIOS MODIFICADOS DE LA CLASIFICACION DE BELL PARA ECN**

<b>Etapas</b>	<b>Clasificación</b>	<b>Signos sistémicos</b>	<b>Signos inestables</b>	<b>Signos radiográficos</b>
I.A	Sospecha de ECN	Inestabilidad de la temperatura, apnea bradicardia, letargia	Residuos aumentados antes de la alimentación distensión abdominal leve, vómito sangre oculta en heces	Normal o dilatación intestinal leve.
I.B	Sospecha de ECN	Igual que el anterior	Salida de sangre color rojo por el recto	Igual que el anterior.
II.A	ECN confirmada: enfermedad leve.	Igual que el anterior.	Igual que el anterior mas ausencia de ruidos intestinales	Dilatación intestinal. Íleo, neumatosis intestinal.
II.B	ECN confirmada moderada	Igual al anterior más acidosis metabólica y trombocitopenia leves.	Igual al anterior mas ausencia de ruidos intestinales hipersensibilidad abdominal definida con celulitis o masa en cuadrante inferior derecho.	Igual que el IIA mas aire en la vena porta con ascitis o sin ella.
III.A	ECN avanzada: Enfermedad grave intestino intacto	Igual que IIB, mas hipotensión bradicardia, apnea grave, acidosis respiratoria y metabólica combinada, coagulación intravascular diseminada y neutropenia	Igual al anterior mas signos de peritonitis generalizada hipersensibilidad notoria y distensión de abdomen	Igual que IIB más ascitis definida.
III.B	ECN avanzada, enfermedad grave intestino perforado	Igual que IIIA	Igual que IIIA	Igual que IIB más neumoperitoneo.

**TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN**

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

**Debido a que la ECN es una enfermedad gastrointestinal con una alta morbilidad y mortalidad en el Hospital General de México O.D., se vio la necesidad de analizar los hallazgos Anatomopatológicos en necropsias de Recién nacidos con diagnóstico de ECN.**

## **JUSTIFICACION**

**Conocer los hallazgos anatomopatológicos de enterocolitis necrosante en necropsias de pacientes recién nacidos del Hospital General de México, O. D.**

## **DISEÑO DE ESTUDIO.**

**Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional, con revisión de protocolo de necroscopia en pacientes con diagnostico histopatológico de enterocolitis necrosante del recién nacido.**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

**Protocolos de necropsia de pacientes del Hospital General de México OD con diagnostico histopatológico de enterocolitis necrosante del RN.**

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

**Protocolos de necropsia de pacientes del Hospital General de México O.D que no se les realizo diagnostico Histopatológico de Enterocolitis Necrosante del RN.**

### **OBJETIVOS:**

- 1. Conocer los hallazgos macroscópicos y microscópicos de ECN en necropsias de pacientes con diagnóstico de la misma.**
- 2. Correlacionar los datos anatomopatológicos y clínicos de pacientes con diagnóstico histopatológico de ECN.**
- 3. Correlacionar los antecedentes maternos y neonatales con la etiopatogenia de ECN en pacientes con diagnóstico histopatológico de ECN.**
- 4. Describir y comparar datos mencionados en la literatura con los que se encuentran en estos pacientes.**

## **MATERIAL Y METODOS**

**Se revisaron 18 necropsias de pacientes recién nacidos con diagnostico Histopatológico de Enterocolitis Necrosante en el Hospital General de México O.D.. en el que se describen los siguientes datos sexo, edad, capurro, apgar, peso antecedentes maternos, datos clínicos de ECN, diagnósticos clínicos, tratamiento empleado, como médico, observaciones, hallazgos macroscópicos, microscópicos y diagnósticos finales ( cuadros 2, 3 y 4).**

**CUADRO 2**  
**DATOS GENERALES**

Núm.	Sexo	Edad (días)	Capurro	Apgar	Peso (Gr.)	Antecedentes Maternos	Datos Clínicos
1	Mas	7	31.5	7/8	1300	Cervicovaginitis y Ruptura prematura de membranas (RPM).	Distensión abdominal y evacuaciones con sangre.
2	Fem.	43	33.5	5/7	1250	Desprendimiento de placenta del 60%	Distensión abdominal.
3	Fem	6	31.0	8/9	1200	RPM	Distensión abdominal y ausencia de peristalsis.
4	Mas	30	32.2	4/6	1480	Cervicovaginitis, presentación pélvica y trauma obstétrico	Sangrado de tubo digestivo (STDA)
5	Mas	1	32.6	7/7	1450	RPM	Residuo gástrico, distensión abdominal y STDA
6	Mas	18	34.2	8/8	1600	Cervicovaginitis.	Sangrado de tubo digestivo.
7	Mas	3	36.2	8/9	1830	Cervicovaginitis.	Aumento del perímetro abdominal, STDA y equimosis periumbilical.
8	Mas	60	32.2	5/7	1400	Placenta previa	
9	Mas	1	37.2	8/9	2530	Cervicovaginitis.	Sangrado de tubo digestivo y aumento del perímetro abdominal.
10	Mas	8	33.6	7/8	2100	Cervicovaginitis.	Peristalsis abolida, dolor a la palpación.
11	Mas	10	34.2	7/8	1460	-	Aumento del perímetro abdominal (PA).
12	Mas	3	36.3	4/8	2000	Cervicovaginitis	-
13	Mas.	2	31.0	8/9	1830	Cervicovaginitis	Aumento del perímetro abdominal y doloroso.
14	Fem	6	34.2	8/9	1670	Producto gemelar GI.	Sangrado de tubo digestivo
15	Fem	3	33.5	7/9	1290	Cervicovaginitis y sangrado transvaginal.	Aumento del PA, ruidos peristálticos abolidos, y sangrado de tubo digestivo.
16	Mas	13	31.0	3/5	1150	-	Aumento del perímetro abdominal, datos de perforación y evacuaciones con sangre.
17	Mas	27	33.4	3/7	1400	Cervicovaginitis y sangrado transvaginal.	Abdomen agudo
18	Mas	3	40.3	8/9	3150	-	Distensión abdominal y peristalsis abolida dolor a la palpación

### CUADRO 3 DATOS GENERALES

Núm.	Diagnostico Clínico	Tratamiento	Observaciones
1	Sepsis neonatal sin germen aislado (SNSGA), Choque séptico, falla orgánica múltiple y ECN.	Médico.	Recibió vía oral
2	Año imperforado, choque séptico y colestasis.	Médico y quirúrgico	Cultivo en sangre y de LCR con K pneumonie.
3	SNSGA, CID, ECN y Perforación intestinal.	Médico.	Antecedente de paro cardiorrespiratorio, transfusiones, VMA y Eanguineotransfusión.
4	Trauma Obstétrico y Síndrome de dificultad respiratoria ( SDR)	Médico y quirúrgico	Transfusiones y VMA
5	SNSGA, Acidosis metabólica, ECN.e insuficiencia renal aguda.	Médico.	Transfusión y VMA.
6	SNSGA, Sangrado de tubo digestivo.	Médico.	VMA y transfusión.
7	STD y Perforación intestinal.	Médico.	Recibió vía oral.
8	SNSGA, Broncodisplasia pulmonar y Broncoaspiración.	Médico.	VMA y transfusión.
9	SNSGA, CID y Choque séptico	Médico.	Sufrimiento fetal, plaquetopenia.
10	SNSGA, Apenas y ECN.	Médico	VMA y se aislaron bacilos.
11	SNSGA, ECN, PO de laparotomía.	Médico y quirúrgico	VMA y transfusiones.
12	SNSGA, SDR y Neumonía.	Médico.	Asfisia perinatal y recibió vía oral
13	SN por E. Pedermidis, neumonía , crisis convulsivas y Falla orgánica múltiple.	Médico.	Se aisló E pedermidis, VMA y transfusiones
14	SNSGA, ECN IB, PCA y STD,	Médico.	VMA y transfusiones
15	SDR y ECN	Médico	Recibió vía oral
16	SNSGA, Neumonía, ECN y perforación intestinal.	Médico	VMA y transfusiones
17	Neumonía y Abdomen agudo.	Médico y quirúrgico	VMA
18	Mielomeningocele lumbar, SNSGA y ECN	Médico.	Recibió vía oral

**CUADRO 4  
HALLAZGOS ANATOMOPATOLÓGICOS**

Núm.	Hallazgos Macroscópicos	Hallazgos microscópicos	Diagnósticos Finales
1	Intestino delgado y grueso, con múltiples áreas necróticas, adelgazamientos en dichas áreas y dilataciones quísticas.	Intestino delgado con pérdida de la continuidad del epitelio, formaciones quísticas a nivel de submucosa de algunos vasos y necrosis hemorrágicas.	Recién nacido de pretermino(RNPT), ECN, Hemorragia de la matriz germinal.
2	Intestino delgado y grueso con aspecto edematoso, isquémico en la mucosa y dilataciones quísticas de contenido gaseoso y ausencia congénita de ano.	Intestino delgado y grueso con necrosis isquémica de la mucosa dilataciones quísticas y congestión de los vasos de la submucosa.	RNPT, ECN, Persistencia del conducto arterioso, hepatitis reactiva y Hemorragia de la matriz germinal antigua.
3	Intestino grueso se localiza área hemorrágica necrótica en su tercio distal con perforación de la pared..	En intestino grueso destrucción de la mucosa en algunas áreas con hemorragia y necrosis, hay infiltrado linfocitario en la pared, edema y congestión de los vasos de la submucosa y presencia de colonias bacterianas.	RNPT., Colitis Necrosante perforada, Peritonitis organizada y hemorragia subaracnoidea frontal izquierda.
4	Edema a nivel de colon descendente ausencia quirúrgica de yeyuno y casi todo el ileon.	Ciego y transverso con Infiltrado inflamatorio por linfocitos que invaden la mucosa, vasos sanguíneos congestivos y eritrocitos extravasados en la pared del intestino	RNPT, ECN, Peritonitis fibrinosa Hepatitis colestásica Hemorragia pulmonar Necrosis tubular aguda.
5	Sangre en estomago e intestino, la mucosa gástrica de color café oscuro, con lesiones pequeñas de aspecto nodular. Íleo distal y ciego con meconio obstruyendo la luz.	Estomago con edema de la mucosa y necrosis del epitelio con neumatocele, intestino delgado y grueso con necrosis epitelial y gran dilatación de vasos de la submucosa y colonias de Gram. (-)	RNPT, Gastroenterocolitis Edema pulmonar y hemorragia de la matriz germinal.
6	Mucosa del estomago aplanada, en intestino delgado y grueso muestra zonas de color café oscuro en la serosa y la mucosa con sangre en su interior y malformaciones de neumatocele.	Zonas de necrosis de intestino delgado con cambios isquémicos. en la pared zonas de hemorragia y congestión vascular..	RNPT, ENC isquémica, sepsis neonatal sin germen aislado Necrosis tubular renal.

PARTE 1

7	Intestino delgado y grueso con natas fibrinolentas y cambios isquémicos en la mucosa. Colon y recto con perforación intestinal.	Destrucción de la mucosa de intestino delgado y grueso, con infiltrado inflamatorio mononuclear con acúmulo de bacterias en la submucosa, se aprecian cavidades quísticas vacías rodeadas de tejido conectivo y células gigantes, multinucleadas y se observan bacilos gram negativos	RNPT, ECN, Perforación de colon, peritonitis fibrinosa y sepsis neonatal sin germen aislado.
8	Intestino delgado con adherencias natas fibrinolentas y la mucosa muestra cambios isquémicos.	Se observa la mucosa del yeyuno ulcerada con infiltrado de polimorfonucleares y células plasmáticas y linfocitos, edema de la submucosa y vasos congestivos así como colonias compatibles con cándida.	RNPT, Úlcera gástrica ECN, Peritonitis y sepsis neonatal sin germen aislado.
9	Intestino delgado con material hemático en su interior, las asas distendidas y mucosa roja	Intestino Delgado y grueso con solución de continuidad de la mucosa, infiltrado de polimorfo nucleares en la submucosa y área de necrosis coagulativa.	Recién nacido de término, ECN, Sepsis neonatal sin germen aislado y Neumonía de focos múltiples
10	Intestino delgado con isquemia en todo el trayecto.	Intestino delgado con necrosis focal de la mucosa con infiltrado linfocitario intenso de la submucosa, dilatación de los vasos sanguíneos y linfáticos, la tinción de Gram. Inespecífica.	RNPT, ECN, Neumonía de focos múltiples y PCA
12	Intestino delgado presenta la pared adelgazada, intestino grueso (colon sigmoides) con múltiples úlceras y sangre en cavidad.	Recto sigmoides con epitelio necrozado, infiltrado inflamatorio y polimorfonucleares (PMN) que afecta hasta serosa, con perforación.	ECN, peritonitis organizada, encefalopatía hipoxia isquemica, choque séptico, neumonía de focos múltiples.
13	Cavidad peritoneal con fibrina, estomago con sangre en la luz, la mucosa con aspecto hemorrágico y necrosis. Intestino delgado con necrosis en yeyuno, ileon y duodeno	En mucosa de estomago con eritrocitos en la superficie, con hifas no septadas, anchas con ramificaciones, infiltrado inflamatorio PMN y linfocitos células plasmáticas y gigantes y fagocitando hifas.	RNPT, Gastroenteritis necrosante por mucormicosis, Hepatitis reactiva, atelectasia pulmonar.

PARTE 2

14	Estomago con contenido hemático en su interior con hemorragia de la mucosa, intestino grueso con hemorragia placas de color amarillo con perforación de la pared y exudado fibrinoso en la serosa de la mucosa.	Estomago con hemorragia y extenso edema, en submucosa, necrosis y hemorragia de la mucosa, intestino delgado infiltrado de células en la mucosa, intestino grueso con áreas de hemorragia en serosa y muscular, peritoneo con infiltrado inflamatorio y trombosis de vasos sanguíneos y dilatación de los mismos con necrosis y edema de la mucosa.	RNPT, colitis necrozante perforada, peritonitis, gastritis hemorrágica, Céfalohematoma occipital, encefalopatía hipoxicoisquémica.
15	Intestino delgado con mucosa necrótica distendido y friable.	Ileon con necrosis coagulativa de las vellosidades, abundante infiltrado de colonias bacterianas cocoides y trombos en algunos vasos.	Recién nacido de pretermino, ileitis isquémica, quiste de timo.
16	Cavidad peritoneal con líquido hemático, Intestino delgado (ileon terminal) distendido a 7 cm de la válvula ileocecal con perforación del intestino sobre el borde antimesentérico cubierto por hematoma y tejido de granulación.	Ileon sin cambios isquémicos con sitios de perforación en la serosa muscular y submucosa cubierto con polimorfonucleares y restos de fibrina.	Recién nacido de pretermino, enteritis isquémica, perforación de ileon terminal, sepsis neonatal sin germen aislado, Hemorragia de la matriz germinal.
17	Estomago con una boca de gastrostomía exteriorizada sin fugas y sin dehiscencias, intestino delgado y grueso con adherencias fibrinosas entre serosas respectivas.	Estomago con edema y fibrosis de lámina propia y en la submucosa con zonas focales de necrosis, isquemia del epitelio con piel correspondiente a la zona de la estoma con inflamación crónica granulomatosa y células gigantes.	RNPT, status posperforación gástrica, peritonitis organizada, sepsis neonatal sin germen aislado, neumonía por candida.
18	Infiltrado por células inflamatorias predominantemente linfocitos, células plasmáticas y edema.	La cavidad peritoneal con materia fecal, el intestino grueso con necrosis de la porción transversa y perforación.	Recién nacido de término, Malformación Arnold Chiari tipo II, meningocele e hidrocefalia, ECN perforada, peritonitis organizada y criptorquidia bilateral.

## RESULTADOS.

De los datos obtenidos en los protocolos de necropsia se obtuvieron los siguientes datos: De 18 pacientes 14 fueron del sexo masculino y 4 femenino, con un porcentaje de 78 y 22 % respectivamente (gráfica 1). Respecto a los días de vida que presentaron los pacientes se encontró: un mínimo de 1 día y máximo de 60 días con un promedio de 13.5 días. Capurro de 31.0 SDG y 40.3 SDG, con un promedio de 33.6 SDG. En cuanto al peso se encontró un peso mínimo de 1150g y máximo de 3150 g con un promedio de 1660g. Encontrándose 10 pacientes con peso menor a 1500g, 5 pacientes entre 1501 y 2000g. y 3 pacientes mayores de 2000g. Dentro de los antecedentes maternos encontramos cervicovaginitis en 10 pacientes, RPM en 3, placenta previa en 2 pacientes, presentación pélvica en 1, gemelar en 2, trauma obstétrico 1 (gráfica 2). En cuanto a los datos clínicos más comunes encontramos: distensión abdominal en 10 casos, sangrado de tubo digestivo alto en 6, datos de equimosis en región abdominal 1, ausencia de peristalsis 5 casos, abdomen doloroso en 2 casos, evacuaciones con sangre 2, residuo gástrico 1 (gráfica 3). Dentro de los datos anatomopatológicos encontramos que las partes del intestino involucradas con más frecuencia de casos fue intestino delgado y grueso con 5 casos, y en conjunto con intestino grueso 5 casos, el resto se presentaron en el menor número de casos como se muestra en el cuadro 5 (gráfica 4). De los 18 casos de ECN se reportan 10 con perforación corroborada (gráfica 5)

Se les realizó tratamiento quirúrgico a 3 pacientes de los 10 con perforación (gráfica 6) y se reportan diagnóstico clínico en 7 pacientes. En los hallazgos microscópicos se visualizan gérmenes en 7 casos dentro de los que se encuentran Gram. Negativos, Gram. Positivos, bacilos y en dos casos se encuentran hifas.

**CUADRO 5****FRECUENCIA DE CASOS DE TUBO DIGESTIVO AFECTADO**

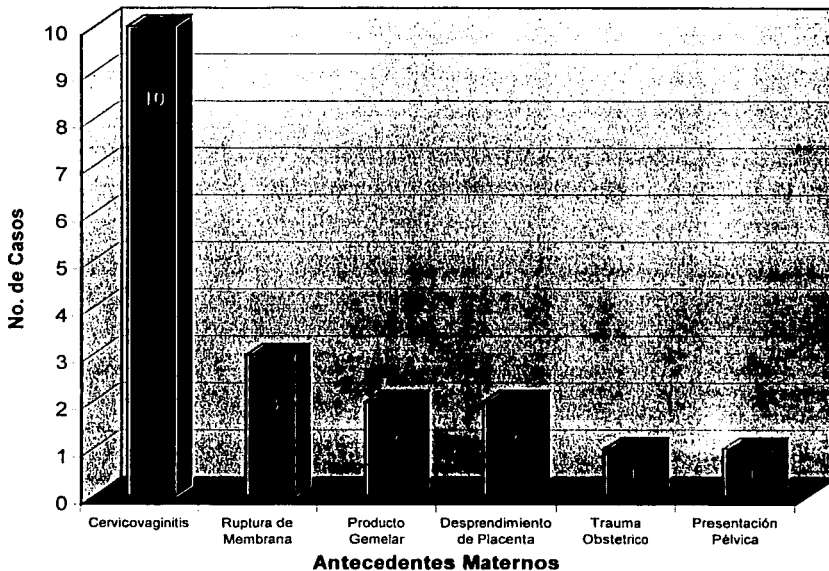
<b>PORCION DE TUBO DIGESTIVO AFECTADO</b>	<b>No. DE CASOS</b>
ESTOMAGO	1
INTESTINO DELGADO	5
INTESTINO GRUESO	3
INTESTINO DELGADO E INTESTINO GRUESO	5
ESTOMAGO E INTESTINO DELGADO	2
ESTOMAGO E INTESTINO GRUESO	1
ESTOMAGO, INTESTINO DELGADO E INTESTINO GRUESO	1

**Porcentaje en base a Sexo**  
(Gráfica 1)



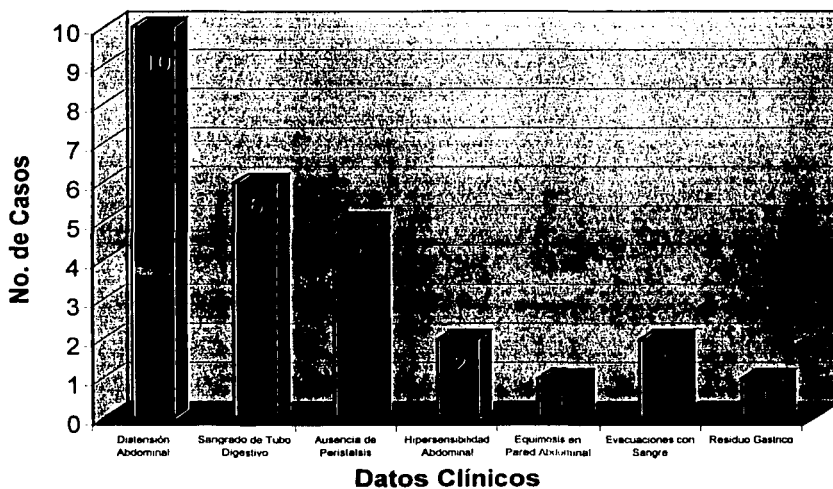
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## Frecuencia de Antecedentes Maternos (Gráfica 2)



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

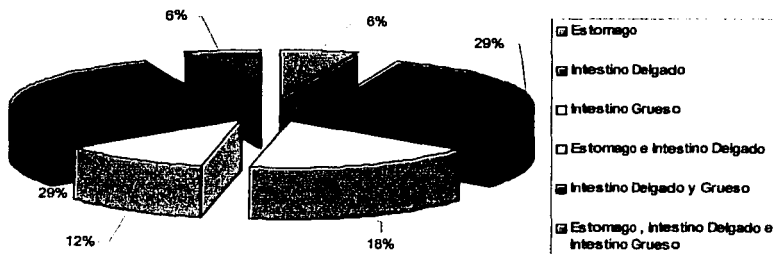
## Frecuencia de Datos Clínicos (Gráfica 3)



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Porción del Aparato Digestivo Involucrado

(Gráfica 4)

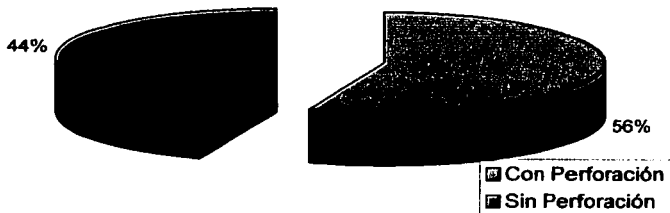


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## % de Perforación Intestinal

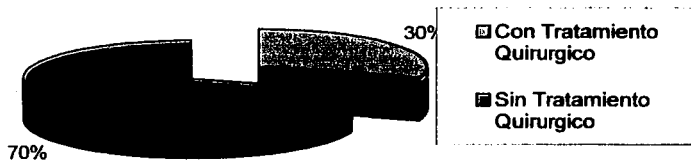
(Gráfica 5)



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## % De Perforación Con Tratamiento Quirurgico

(Gráfica 6)



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**DISCUSION**

## DISCUSION

La Enterocolitis necrosante es la urgencia intraabdominal más común que se presenta en el recién nacido. Se le considera una enfermedad del prematuro de bajo peso (1). En este estudio encontramos 88% de los pacientes fueron prematuros de los cuales 55% tuvieron un peso menor de 1500g. Sin embargo 12% de los pacientes fueron de término, siendo la etiología asociada mielomeningocele y asfixia, lo cual coincide con los reportados en la literatura, así como otras como lo son: Enfermedad cardíaca cianógena, hipoglicemia, policitemia, Síndrome de dificultad respiratoria y preclampsia (1 y 3). También encontramos un alto porcentaje del sexo masculino (77%) y un 33% del sexo femenino, en la literatura no se menciona específicamente la frecuencia entre sexos, sin embargo se ha mencionado que los pacientes del sexo masculino tienen una mayor morbimortalidad que el sexo femenino.

La mayoría de los pacientes tuvieron apgar mayor a 6 a los 5 minutos, lo cuales no es indicativo como dato de asfixia en estos pacientes.

Referente a los antecedentes los diagnósticos más comunes encontrados fueron proceso infeccioso materno (cervicovaginitis) el cual aunado a la prematuridad lo hacen candidato a infección sistémica y consecuentemente ECN.

En cuanto a los diagnósticos que presentaron estos pacientes un porcentaje alto (77%) tuvieron el diagnóstico clínico de ECN. Así también dentro de los diagnósticos que predominan son septicemia, con germen aislado en hemocultivo en dos pacientes. Dentro de los datos clínicos de ECN fueron: distensión abdominal y ausencia de peristalsis con un mayor número de casos, otros datos encontrados fueron evacuaciones con sangre, abdomen doloroso, residuo gástrico y equimosis periumbilical aunque los pacientes no todos tuvieron el diagnóstico clínico presentaron datos clínicos de la misma, sugestivos de la misma, pero que son inespecíficos, algunos de los pacientes tuvieron más de un dato clínico. Por lo anterior los pacientes recibieron tratamiento médico (antibióticos, inotrópicos, etc.) y apoyo

ventilatorio. En cuanto al tratamiento quirúrgico se realizó en 3 paciente quienes tuvieron datos radiográficos y aire libre en cavidad , ya que es uno de los criterios para intervención quirúrgica, además del apoyo con los datos clínicos.

En cuanto a los hallazgos Anatomopatológicos encontrados en los estudios posmortem ( cuadro 4) se observa que la porción del tubo digestivo involucrada en la mayoría de los casos son: intestino delgado y en conjunto con grueso, apreciándose también en otras partes del tubo digestivo afección de varias porciones y conjuntas (cuadro 5), al igual que en la literatura se menciona que se puede afectar una porción grande o pequeña del intestino, como pudimos apreciar en el estudio, aunque se menciona también ileon terminal, ciego porción derecha del colon, en este caso no en todos los pacientes se especifica una porción indicando estar afectado todo el trayecto, sin embargo en los casos que se especifica no se mencionan los citados en la literatura, también se involucró: Estomago yeyuno y recto sigmoides. Se presentó perforación en 10 pacientes (55%), de los cuales se diagnosticaron clínicamente 7 pacientes.

Histológicamente los pacientes presentan las características mencionadas en la literatura, en casi todos los casos, las cuales son: Coagulación (isquemia), necrosis, inflamación aguda y crónica, ulceración, hemorragia, edema, pseudomembranas, cambios regenerativos y crecimiento bacteriano o micótico, en caso de perforación presentaron pritonitis fibrinosa u organizada.

## CONCLUSIONES

Al realizar este estudio podemos concluir que la Enterocolitis necrosante continúa siendo la emergencia gastrointestinal más común que se presenta durante el periodo neonatal.

Los pacientes fueron prematuros de peso bajo y del sexo masculino.

Gran porción del intestino es involucrado en un porcentaje muy alto de pacientes.

Los procesos infecciosos continúan siendo uno de uno de los complejos que se involucran en la fisiopatogenia en un alto porcentaje de los pacientes.

En la casuística estudiada no se presentaron en forma frecuente datos de asfixia perinatal.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N Eng J Med* 1984; 310: 1093-1103.
2. Walsh MC, Klierman RM, Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr. Clin North Am* 1986; 33: 179-2001.
3. Brown EG, Sweet AY. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Clin North Am* 1982, 29: 1149-70.
4. Kliegman RM, Fanaroff AA. Neonatal necrotizing enterocolitis: A nine-year experience. I. Epidemiology and uncommon observations. *AM J Dis Child* 1981.135.603-607.
5. Ryder RW, Shelton JD Guinan ME. Necrotizing enterocolitis: A prospective multicenter investigation. *AM J Epidemiol* 1980; 112. 113-23.
6. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Philips JB, Wright LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants; biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child health and Human Development neonatal research network. *J Pediatr* 1991, 119:630-8.
7. Hack M, Horbar JD, Malloy MH, Tyson JE, Wright L. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics* 1991; 87: 587-97.
8. Stol BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994; 21: 205 - 218.
9. Wilson R, Kanto WP Jr. McCarthy BJ, Burton T, Lewin P, Terry J, et al. Epidemiology characteristics of Necrotizing enterocolitis: a population- based study. *Am J Epidemiol* 1981; 114:880-87.
10. Polin RA, Pollack PF, Barlow B, Wigger HJ, Slovis TL, Santulli TV, et al. Necrotizing enterocolitis in term infants. *J Pediatr* 1976; 89: 460-62.

11. Thilo EH, Lazarte RH, Hernandez JA. Necrotizing enterocolitis in the first 24 hours of life. *Pediatrics* 1984; 73:476-80.
12. Goldberg RN, Thomas DW, Sinatra FR. necrotizing enterocolitis in the asphyxia full-term newborns. *Am J Perinatol* 1983; 1:40-42.
13. Wilson R, Del Portillo M, Schmidt E, Feldmand RA, Kanto WP Jr. Risk factors for necrotizing enterocolitis in infants weighing more than 2000 g at birth: a case-control study. *Pediatrics* 1983; 71. 19-22.
14. De Gamarra E, Helardot P, Moriete G, Murat I, Relier JP. Necrotizing enterocolitis in full-term newborns, *Biol Neonate* 1983; 142:185-92.
15. Wiswell TE, Robertson CF, Jones TA, Tuttle DJ. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. A case control study. *Am J Dis Child* 1988; 142. 532-35.
16. Martinez- Tallo E, Claire N, Bancalri E. Necrotizing enterocolitis in full-term or near-term infants: risk factors. *Biol Neonate* 1997; 71:292-98.
17. Andrews DA, Sawin RS, Ledbeter DJ Schaller RT, Hatch EI. Necrotizing enterocolitis in term neonates. *Am J Surg* 1990; 159: 507-509.
18. Tillous-Borde, Mathe JC, Costil J, Fontaine JL. [A rare cause of neonatal ulceronecrotizing enterocolitis: Aortic coarctation syndrome]. *Arch Fr- Pediatr* 1987; 44:377-78.
19. Hebra A Brown MF, hirschl, McGeehin K O'Neill JA Jr. Norwood WI, et al. Mesenteric ischemia in hypoplastic left heart syndrome. *J Pediatr Surg* 1993, 28: 606-11.
20. Muchaud L, Gottrand F Dubard G, Turck D, Farriaux JP. [Cow's milk proteins intolerance disclosed by ulceronecrotizing enterocolitis in a full-term infant. Arch newborn infant: treatment with intravenous L-thyroxine. *Am J Perinatol.* 1994; 11:30-32.
21. Amer T, David R, Oberfield SE. Necrotizing enterocolitis and hypothyroidism in a newborn infant: treatment whit intravenous L-thyroxine. *Am J Perinatol* 1994;11:30-32.

22. Muin J, Khoury, Larryde Edmonds. Myelomeningocele and necrotizing enterocolitis. *The Journal of Pediatrics* 1989;115-2:337-338.
23. Caplan MS, Sun XM, Hsueh W, et al. Role platelet activating factor on tumor necrosis, factor- $\alpha$  in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 116;960, 1990.
24. Barbara J. Stoll, MD. Datos epidemiológicos de la enterocolitis necrozante. *Clinics de Perinatología* 1994-2:225-230.
25. Goetler CE, Sallion A, Grisoni ER. An unusual late complication of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001 Dec,36(12):1853-1854.
26. Kliegeman RM, Walker WA, Yolken RH. Necrotizing enterocolitis: Research Agenda for a Disease of Unknown Etiology and Pathogenesis. *Pediatric Research* 1993;34-6:701-708.
27. Philip T. Nowick MD, Craig A. Circulación en la patogenia de la enterocolitis necrozante. *Clinicas de Perinatología* 1994-2, 339-344.
28. Caplan Ms, Hedmun E, Adler L, Hsueh W. Rolle of asphyxia and feeding in a neonatal rat model of the necrotizing enterocolitis. *Pediatric pathol* 1994 (6):1017-28.
29. Lieverse RJ, Van Hooft J. Necrotizing enterocolitis in a married couple due to a staphylococcal toxin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001 May;13(5):595-597.
30. Claud S, Walker WA. Inapropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J* 2001 Jun ; 15(8): 1398-1403.
31. Kulkarni A; Vigneswaran R. Necrotizing enterocolitis. *Indian J pediatr* 2001 Sep; 68(9):847-856.
32. Treszl A, Kocsis I. Genetic variants of the tumour necrosis factor-  $\alpha$  promoter gene do not influence the development of necrotizing enterocolitis. *Acta Pediatr* 2001 oct;90(10):1182-1185.
33. Ruangtrakool R, Laohapensang M, Sathornkich C. Necrotizing enterocolitis: a comparison between full-term and pre-term neonates. *J Med Assoc Thai* 2001 Mar;84(3):323-331.

34. Carlo Buonomo MD. The Radiology of necrotizing enterocolitis. Radiologic Clinics of North America 1999 Nov37(6);1187-1197.
35. Sylvain Kleinhaus, MD, Gerard Weinberg, MD. Necrotizing enterocolitis in infancy. Surgical clinics of North America. 1992 72(1)265-268.
36. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. Clin North A. 1986;33:179.