

Artículo original

Prevalencia y factores de riesgo para enterocolitis necrosante en recién nacidos de 1,000 a 1,500 g en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González desde el 1 de agosto del 2005 hasta el 31 de julio del 2006

Isela Miranda Bárcenas,* Érika del Carmen Ochoa Correa,* Isaías Rodríguez Balderrama,* Valdemar Ábrego Moya**

RESUMEN

Antecedentes: la enterocolitis necrosante es la enfermedad gastrointestinal médica y quirúrgica más frecuente de la etapa neonatal.

Objetivo: conocer su prevalencia y sus factores de riesgo en recién nacidos de 1,000 a 1,500 g en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

Material y métodos: estudio observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles. Se recopilaron los datos de los expedientes clínicos de los pacientes nacidos en el Hospital Universitario durante el periodo del 1 de agosto del 2005 al 31 de julio del 2006 con peso de 1,000 a 1,500 g. Se excluyeron pacientes que nacieron en otro hospital o que tuvieran malformaciones congénitas. Se analizaron los datos mediante las pruebas de la χ^2 , la *t* de Student y razón de momios.

Resultados: de los 55 pacientes que reunieron los criterios de inclusión, 18% tuvieron enterocolitis necrosante grado II o mayor. Se encontraron como factores de riesgo con significación estadística al Apgar de 0 a 6 al primer minuto, uso de presión positiva continua nasal, uso de aminofilina y sepsis tardía ($p < 0.05$).

Conclusiones: su prevalencia es mayor en el hospital en donde se efectuó el presente estudio que la reportada en países desarrollados o en hospitales privados de países en vías de desarrollo, pero con menor mortalidad. Los factores de riesgo con significación estadística fueron los relacionados con episodios de isquemia, reperfusión e infección.

Palabras clave: enterocolitis necrosante, presión positiva continua nasal, peso muy bajo al nacer, prematuridad.

ABSTRACT

Background: Necrotizing enterocolitis is the most common gastrointestinal disease in the newborn.

Objective: To know the prevalence and the associated risk factors of necrotizing enterocolitis in newborns from 1,000 to 1,500 g at the Neonatal Intensive Care Unit of the Dr. José Eleuterio González University Hospital.

Material and method: This is an observational, retrospective, and analytic case controlled study. Data was collected from the medical charts of infants with a birth weight of 1,000 to 1,500 g, admitted to the Neonatal Intensive Care Unit that were born from August 1, 2005 to July 31, 2006 at the University Hospital. Infants were excluded if they were born in another hospital, or if they had congenital malformations. The data was analyzed using a Chi Square, Student's *t* test and odds ratio.

Results: Fifty-five patients had inclusion criteria, and 18% developed necrotizing enterocolitis II or more. The associated risk factors for the development of necrotizing enterocolitis were Apgar score less than 5 at the first minute, nasal cannula with continuous positive airway pressure, aminophylline administration and late onset sepsis ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, the prevalence of necrotizing enterocolitis is 18%, higher than that reported in developed countries, and that observed in private hospitals in developing countries, although the mortality is lower. The main risk factors were associated with ischemia-reperfusion and infection.

Key words: Necrotizing enterocolitis, continuous positive airway pressure, very low birth weight, prematurity.

* Servicio de neonatología.

** Departamento de pediatría.

Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

González de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Avenida Madero y Gonzalitos sin número, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León, México. Tel.: 01 (81) 8347-0296.

E-mail: irb442000@yahoo.com.mx

Recibido: noviembre, 2006. Aceptado: diciembre, 2006.

Correspondencia: Dr. Isaías Rodríguez Balderrama. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Servicio de Neonatología, 5º piso. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La enterocolitis necrosante (ECN) es la enfermedad gastrointestinal más frecuente de la etapa neonatal y tiene mortalidad de hasta 50% en menores de 1,500 g de peso al nacer.¹

Hay entre uno y tres casos por cada mil nacimientos, y entre los pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) alcanza entre el 1 y 10%,^{2,3} y llega hasta 12 o 14% en recién nacidos con peso menor a 1,500 g (peso muy bajo).⁴

Se desconoce la causa aunque lo más probable es que sea de origen multifactorial, donde la isquemia y reperfusión tienen función importante.^{2,5,6}

El factor de riesgo más importante y consistente es la prematuridad relacionada con inmadurez de la mucosa intestinal: las enzimas y hormonas de la mucosa están bajas antes de la semana 40, el sistema de defensa intestinal es deficiente o disfuncional y la autorregulación de la microcirculación es ineficaz.^{7,8}

Más de 90% de los neonatos con ECN reciben alimentación enteral y se consideran factores de riesgo el momento de inicio de la vía oral, tipo de alimento (osmolaridad y concentración), volumen de la fórmula que se inicia y la velocidad con que ésta se administra.^{2,9,10}

Se plantea que la alteración del flujo sanguíneo intestinal (isquemia y reperfusión) contribuye a generar los mecanismos fisiopatológicos de la ECN en el neonato. En los recién nacidos pretérmino se incluye la persistencia del conducto arterioso, presencia de catéteres arteriales umbilicales, apnea, exposición fetal a la cocaína, preeclampsia, hemorragia materna, rotura prematura de membranas y edad materna.^{11,12} En los a término, la alteración del flujo intestinal se vincula con asfixia al nacer, exanguinotransfusión, policitemia, cardiopatía congénita y restricción del crecimiento intrauterino.²

Como factor infeccioso se relaciona la aparición de patrones de colonización bacteriana intestinal muy diferentes en los pacientes prematuros hospitalizados en la UCIN respecto de los recién nacidos a término, los cuales podrían participar en la manifestación de ECN.¹³

Los factores que influyen en los procesos inflamatorios, como el de necrosis tumoral α , la interleucina 6 y el activador de las plaquetas, juegan un papel importante.¹⁴

Recientemente se demostró que la hipoclorhidria concomitante a empleo de bloqueadores del receptor de la histamina 2 es factor de riesgo.¹⁵

A pesar de la disminución de la morbilidad y mortalidad en la prematuridad, el porcentaje de neonatos de peso muy bajo con ECN perforada se mantiene entre 35 y 50%.⁵ En la unidad de cuidados intensivos de este estudio no se cuenta con el análisis que muestre los factores de riesgo más importantes que influyen en la etiopatogenia de la ECN y tampoco se conoce su prevalencia. El objetivo es conocerla, además de los factores de riesgo en recién nacidos de 1,000 a 1,500 g en la UCIN del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, en el periodo del 1 de agosto del 2005 al 31 de julio del 2006.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, analítico y retrospectivo de casos y controles que se realizó desde el primero de agosto de 2005 hasta el 31 de julio de 2006; aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

Los pacientes se dividieron en dos grupos:

1) Casos: recién nacidos con datos de ECN grado II o mayor según la clasificación de Bell modificada (I: distensión abdominal, residuo gástrico, sangre oculta en heces; IIA: neumatosis focal, sangre macroscópica en heces; IIB: acidosis metabólica, trombocitopenia, neumatosis extensa, gas en porta, ascitis temprana; IIIA: acidosis respiratoria y metabólica, hipotensión, coagulación intravascular diseminada, ascitis prominente; IIIB: choque y neumoperitoneo).

2) Controles: recién nacidos con peso al nacer de 1,000 a 1,500 g que ingresaron a la UCIN por morbilidad diversa sin manifestar en su evolución ECN. La hipótesis alterna fue que la prevalencia de ECN en la UCIN, en este grupo de peso, es menor a la reportada en la bibliografía. Y la hipótesis nula fue que la prevalencia de ECN en la UCIN en este grupo de peso es mayor a la reportada en la bibliografía.

Se recolectaron los datos demográficos y clínicos del expediente de cada paciente que cumpliera con

los siguientes criterios de inclusión: haber nacido en la institución en que se realizó el presente estudio y pesar al nacer entre 1,000 y 1,500 g. Se excluyeron si habían nacido en otro hospital, tenían peso menor de 1,000 g o mayor de 1,500 g, o si tenían malformaciones congénitas. Los criterios de eliminación fueron el ser trasladado a otro hospital, morir antes de los 10 días de vida por causa diferente a ECN y pérdida del expediente clínico. Las variables analizadas se dividieron en: control prenatal (se consideró adecuado si tenía cinco o más consultas prenatales), esteroide prenatal (se consideraron esquemas completos dos dosis de betametasona), preeclampsia (o hipertensión inducida por embarazo), multiparidad (tres o más embarazos), corioamnionitis (demostrada mediante histopatología), rotura prematura de membranas mayor de 24 horas, sufrimiento fetal agudo (mediante registro cardiotocográfico), hipotensión materna y edad materna. Las variables generales fueron: peso (se dividieron en grupos de 1,000 a 1250 g y de 1,251 a 1500 g), edad gestacional (grupos de 28 a 33 semanas, 34 a 36 semanas y 37 a 41 semanas), vía de nacimiento, género, trofismo y Apgar (en tiempos convencionales de 1 y 5 minutos). Comorbilidad: a) ventilatorio (síndrome de dificultad respiratoria, apnea, síndrome de fuga aérea), modo de ventilación (casco cefálico, presión positiva continua nasal típica o mediante cánula nasal, ventilación mecánica convencional, ventilación de alta frecuencia, empleo y número de dosis de surfactante); b) hemodinámico (policitemia, persistencia del conducto arterioso con tratamiento quirúrgico o médico, uso de aminas), onfalocclisis arterial y venosa, uso de esteroide como tratamiento de displasia broncopulmonar, uso de bloqueadores H_2 , uso de aminofilina y manifestación de hemorragia intraventricular. Variables del tubo digestivo: esquema de alimentación al inicio a 12 cc/kg/día, 24 cc/kg/día o centésima parte de su peso; tipo de alimentación, incluidos seno materno, leche para prematuro o hidrolizados de proteínas; incremento diario de la vía enteral, así como los días de nutrición parenteral. Variables infecciosas, incluidas sepsis temprana en pacientes con hemocultivo positivo durante los tres primeros días de vida y sepsis tardía con hemocultivo positivo después del tercer día de vida.

En el análisis estadístico se utilizaron variables cuantitativas continuas y cualitativas, y medidas de tendencia central como media, mediana y desviación estándar. Las pruebas de hipótesis fueron la *t* de Student (paramétrico), la χ^2 (no paramétrico) y la razón de momios. El valor de α fue de 0.05 y se rechazó la hipótesis nula cuando el valor crítico fue menor que 0.05.

RESULTADOS

Hubo 55 pacientes que reunieron los criterios de inclusión, 10 padecieron ECN grado II o mayor (grupo A); esto es, 18% en este grupo de edad. El resto (45) no tuvo el padecimiento (grupo B). Al comparar ambos grupos, en las siguientes variables no se encontró significación estadística: control prenatal, esteroide prenatal, preeclampsia, multiparidad, corioamnionitis, rotura prematura de membranas, sufrimiento fetal agudo, hipotensión materna y edad materna (cuadro 1).

Cuadro 1. Antecedentes prenatales

	Grupo A		Grupo B		<i>p</i>
	<i>N</i> = 10	(%)	<i>N</i> = 45	(%)	
CPN	4	40	31	68.8	0.085
Esteroides prenatal	2	20	18	33	0.23
Preeclampsia	3	30	9	20	0.44
Multiparidad	6	60	16	35.5	0.153
Corioamnionitis	1	10	2	4.4	0.48
RPM	1	10	8	17.7	0.547
SFA	3	30	9	20	0.48
Uso materno de cocaína	0	0	1	2.2	0.52
Hipotensión materna	1	10	3	6.6	0.713
Edad materna (años)					
< 18	0	0	8	17.7	0.060
18 a 35	9	90	33	73.3	0.261
> 35	1	10	3	6.6	0.713

CPN: control prenatal. RPM: rotura prematura de membranas. SFA: sufrimiento fetal agudo.

Al comparar ambos grupos en peso, edad gestacional, vía de nacimiento, género y tropismo, no se encontró significación estadística. Hubo diferencia en Apgar al primer minuto, ya que en el grupo A se

encontraron más niños con este valor menor de seis al primer minuto, con $p < 0.05$ (cuadro 2).

Cuadro 2. Variables generales

	Grupo A	(%)	Grupo B	(%)	<i>p</i>
Peso (g)					
1,000 a 1,250	5	50	19	42.2	0.65
1,251 a 1,500	5	50	26	57.7	0.65
Edad gestacional (años)					
28 a 33	8	80	33	73.3	0.66
34 a 36	2	20	10	22.2	0.76
37 a 41	0	0	1	2.2	0.52
Vía de nacimiento					
Parto	4	40	13	28.8	0.491
Cesárea	6	60	32	71.1	
Género					
Masculino	3	30	24	53.3	0.18
Femenino	7	70	21	46.6	
Trofismo					
PBEG	10	100	45	100	0.99
Apgar 1 min					
0 a 6	7	70	15	33.3	0.032*
7 a 10	3	30	28	62.2	0.063

PBEG: peso bajo para edad gestacional. * $p < 0.05$

Ambos grupos fueron iguales al comparar los problemas respiratorios: síndrome de fuga aérea, policitemia, persistencia del conducto arterioso con tratamiento médico o quirúrgico, onfaloclisia arterial y venosa, uso de aminos, uso de esteroide, ranitidina, hemorragia intraventricular y sepsis temprana. Se encontró significación estadística con mayor uso de presión positiva continua nasal, aminofilina y presencia de sepsis tardía en el grupo A, con $p < 0.01$. La mortalidad en general no fue mayor en el grupo de casos, y hubo sólo una defunción por enterocolitis, mientras que en el grupo control fallecieron cuatro pacientes por otras causas (cuadro 3).

Al comparar las variables del tubo digestivo no se encontró significación estadística en el esquema y tipo de alimentación, el incremento diario o los días de nutrición parenteral (cuadro 4).

En las variables con significación estadística se obtuvo razón de momios de 4.2 para el Apgar al primer minuto menor de 7; para el uso de presión positiva

Cuadro 3. Morbilidad y mortalidad

	Grupo A	(%)	Grupo B	(%)	<i>p</i>
Respiratorio					
EMH ^a	9	90	15	33.3	0.11
RLP ^b	0	0	1	2.2	0.52
NIU ^c	0	0	1	2.2	0.52
Apnea	5	50	10	22.2	0.074
Modo de ventilación					
Casco O ₂	8	80	27	60	0.23
CPAP ^d	9	90	19	42.2	0.006**
VMC ^e	6	60	22	48.8	0.52
VAFO ^f	0	0	5	11.1	0.14
Surfactante	3	30	17	37.7	0.64
Síndrome de fuga aérea	0	0	2	4.4	0.36
Policitemia	0	0	1	2.2	0.52
PCA^g	2	20	8	17.7	0.86
Tratamiento					
Quirúrgico	1	10	4	8.8	0.91
Médico	1	10	4	8.8	0.91
Onfaloclisia					
Venosa	10	100	37	82.2	0.06
Arterial	8	80	30	66.6	0.4
Aminos					
Dopamina	3	30	15	33.3	0.83
Dobutamina	4	40	17	37.7	0.89
Esteroides	0	0	2	4.4	0.36
Ranitidina	4	40	10	22.2	0.24
Aminofilina	7	70	5	11.1	0.001**
HIV^h					
Grados 1 y 2	7	70	26	57.7	0.47
Grados 3 y 4	1	10	6	13.3	0.77
Sepsis					
Temprana	1	10	1	2.2	0.23
Tardía	4	40	4	8.8	0.01*
Mortalidad					
General	1	10	4	8.8	0.55
Por ECN ⁱ	1	10	0	0	0.09

^aEMH: enfermedad de la membrana hialina. ^bRLP: retención de líquido pulmonar. ^cNIU: neumonía intrauterina. ^dCPAP: presión positiva continua nasal. ^eVMC: ventilación mecánica convencional. ^fVAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria. ^gPCA: persistencia del conducto arterioso. ^hHIV: hemorragia intraventricular. ⁱECN: Enterocolitis necrosante. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

continua nasal, de 8.6; para el uso de aminofilina, de 14 y para sepsis tardía, de 5.1 (cuadro 5).

Cuadro 4. Variables del tubo digestivo

	Grupo A	(%)	Grupo B	(%)	p
Esquema de alimentación					
0.5 cc/kg/h	1	10	10	22.22	0.38
1 cc/kg/h	7	70	24	53.3	0.33
Centésima*	1	10	2	4.4	0.48
Tipo de alimentación					
SM	0	0	2	4.4	0.36
LPP	6	60	30	66.6	0.68
Hidrolizado	3	30	4	8.8	0.07
Incremento diario					
0.5 cc/kg/h	1	10	10	22.2	0.38
1 cc/kg/hr	7	70	24	53.3	0.33
Nutrición parenteral	7	70	26	57.7	0.47

VO: vía oral. SM: seno materno. LPP: leche para prematuro.

* Centésima parte del peso corporal.

Cuadro 5. Significancia estadística y razón de momios

	Grupo A	(%)	Grupo B	(%)	P	RM
Apgar < 7 al primer minuto	7	70	15	33.3	0.032	4.2
CPAP	9	90	19	42.2	0.006	8.6
Aminofilina	7	70	5	11.1	0.001	14
Sepsis tardía	4	40	4	8.8	0.01	5.1

RM: razón de momios. CPAP: presión positiva continua nasal.

DISCUSIÓN

La prevalencia de la ECN en este grupo de estudio fue de 18%, mayor al 12 y 14% reportado en la bibliografía médica de países desarrollados.⁴ Hinojosa y colaboradores informan incidencia de 12% en un estudio multicéntrico realizado en Monterrey, Nuevo León, donde participaron sobre todo hospitales privados.¹⁶

Como factores de riesgo con significación estadística se encontró el Apgar bajo al primer minuto de vida, lo que pone de manifiesto la importancia del estado de hipoperfusión o hipoxemia como desencadenante de la ECN.^{5,6}

Las metilxantinas empleadas para el tratamiento de la apnea del prematuro se han relacionado con disminución del flujo sanguíneo cerebral y mesentérico,

principalmente aminofilina y cafeína en dosis altas.¹⁷ Hoecker y colaboradores encontraron disminución del flujo sanguíneo cerebral de 15% y del mesentérico de 30% a la hora y dos horas posteriores a la administración de cafeína vía oral, 25 mg / kg / dosis. Ambas son potentes inhibidoras de la adenosina (vasodilatador). Esta inhibición puede provocar constricción de los vasos cerebrales y arterias intestinales y ser factor de riesgo para enterocolitis necrosante, junto a los episodios de hipoxemia secundarios a las apneas.¹⁸ En el presente artículo la aminofilina se relacionó con la manifestación de ECN.

El uso de presión positiva continua nasal se vinculó con el padecimiento de la enterocolitis. En estudios recientes se demostró relación entre este modo de ventilación y la aparición de sepsis por gramnegativos secundaria a episodios mayores de succión nasal (lo que puede ser vía de entrada para bacterias provenientes de las manos del personal médico), así como a distensión intestinal y gástrica (distensión abdominal por presión positiva continua nasal) que se puede vincular con traslocación bacteriana y manifestación de la ECN.¹⁹

El papel de la infección en el padecimiento de ECN no está claro. Se presupone que luego del nacimiento se requiere la colonización intestinal para el inicio de la inflamación intestinal y de la manifestación clínica de ECN. Los prematuros del hospital del presente estudio tuvieron patrones de colonización bacteriana intestinal muy diferentes de los de recién nacidos a término, lo cual podría favorecer la manifestación de enterocolitis necrosante.¹³ Los neonatos de bajo peso a menudo reciben antibióticos que modifican sustancialmente el patrón de la flora intestinal, por lo que son más susceptibles a sufrir sobreproliferación de patógenos específicos que pueden iniciar la cascada inflamatoria y el padecimiento de ECN.²⁰ Entre 20 y 30% de los casos de este padecimiento se vinculan con bacteriemia y se han aislado gérmenes típicos del tracto distal gastrointestinal en sangre y peritoneo de niños con ECN, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas* o *Clostridium difficile*. En casos esporádicos se han aislado virus u hongos. En el resto de los casos no se aisló ningún patógeno.²¹ La sepsis se considera factor de riesgo con significación estadística para enterocolitis en la población de este estudio.

Entre los factores de riesgo para padecer ECN que no se encontraron en el presente estudio están los siguientes: las variables del tubo digestivo, persistencia del conducto arterioso, la presencia de catéteres arteriales umbilicales, la exposición fetal a la cocaína, preeclampsia, hemorragia materna, rotura prematura de membranas y edad materna.¹² Las variables del tubo digestivo y el tipo de fórmula (osmolaridad y concentración) no tuvieron influencia en el padecimiento de ECN. Con la introducción de fórmulas para prematuros con osmolaridad similar a la leche humana, este factor ya no se considera.⁹ No se observó factor protector para el uso de leche materna, pero sólo se empleó en dos pacientes, los cuales estaban dentro del grupo que no tuvo ECN. Se plantea que la presencia de catéteres arteriales umbilicales incrementa la incidencia de ECN, pero ningún estudio ha demostrado la relación de este fenómeno con ECN,²¹ como ocurrió en este estudio. Trabajos retrospectivos relacionan la exposición fetal a cocaína con mayor incidencia de ECN, porque estudios en animales sugieren que dicho fármaco reduce el flujo sanguíneo intestinal;²² en el presente trabajo sólo se encontró el antecedente en un paciente del grupo control. Otros factores, como persistencia del conducto arterioso, hipotensión o policitemia se han vinculado con el padecimiento de ECN; no obstante, no se ha podido demostrar la implicación de la inestabilidad hemodinámica en su patogénesis. También se ha propuesto su relación con la corioamnionitis, rotura prematura de membranas y edad materna, pero sólo se ha demostrado tendencia no significativa.²¹

Sólo hubo una defunción (10%) entre los 10 pacientes que padecieron enterocolitis y fue secundaria a la enfermedad, cifra baja comparada con lo registrado en la bibliografía, en donde llega hasta 50% en menores de 1,500 g.¹ Cuatro pacientes del grupo control fallecieron por otras causas: dos por hiperpotasemia no oligúrica, uno por insuficiencia respiratoria secundaria a displasia broncopulmonar y uno por síndrome de disfunción orgánica múltiple secundario a sepsis. Estos datos deberán compararse con los de otros grupos de peso (menores de 1,000 y mayores de 1,500 g), así como con pacientes de mayor edad gestacional en un estudio posterior, para demostrar la mayor prevalencia a menor peso al nacer y quizás a menor edad

gestacional, y comparar los factores de riesgo en ambas poblaciones en el hospital del presente artículo.

Las recomendaciones son las ya descritas para el inicio y mantenimiento de la vía enteral: asegurar la estabilidad hemodinámica, electrolítica y ácido-base del paciente; pero principalmente, evaluar la posibilidad de continuar la vía enteral en pacientes sometidos a presión positiva continua nasal cuando el procedimiento ocasiona distensión abdominal.

Finalmente, la mayor prevalencia de ECN en el hospital del presente estudio puede ser secundaria al amplio uso de este modo de ventilación (presión positiva continua nasal), y también a que se compara con bibliografía médica de países desarrollados o reportes de hospitales privados de países en vías de desarrollo.

CONCLUSIONES

La prevalencia de la enterocolitis necrosante fue de 18%, mayor a la reportada en países desarrollados⁴ y en hospitales privados de países en vías de desarrollo.¹⁶

Las variables con significación estadística fueron: Apgar bajo al primer minuto, uso de presión positiva continua nasal, aminofilina y sepsis tardía.

REFERENCIAS

1. Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health* 1997;87:2026-31.
2. Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:205-18.
3. Hack M, Horbar JD, Malloy MH, Tyson JE, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics* 1991;87:587-97.
4. Rowe MI, Reblock KK, Kurkchubasche AG, Healey PJ. Necrotizing enterocolitis in the extremely low birth weight infant. *J Pediatr Surg* 1994;29:987-90.
5. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr* 1987;17:213-88.
6. Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: a ten-year experience. *J Pediatr* 1990;117:S6-13.
7. Caplan MS, Hedlund E, Adler L, Hsueh W. Role of asphyxia and feeding in a neonatal rat model of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Pathol* 1994;14:1017-28.
8. Ford HR, Sorrells DL, Knisely AS. Inflammatory cytokines, nitric oxide, and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*

- 1996;5:155-9.
9. Kliegman RM. Relationship of neonatal alimentation practices to necrotizing enterocolitis. *Sem Neonatal Nutr Metab* 1993;1:4.
10. Anderson DM, Kliegman RM. The relationship of neonatal alimentation practices to the occurrence of endemic necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol* 1991;8:62-7.
11. Kliegman RM. Neonatal necrotizing enterocolitis: bridging the basic science with clinical disease. *J Pediatr* 1990;117:833-5.
12. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, et al. 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.
13. Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J* 2001;15:1398-403.
14. Caplan MS, Sun XM, Hsueh W, Hageman JR. Role of platelet activating factor and tumor necrosis factor-alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1990;116:960-4.
15. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:137-42.
16. Hinojosa PJO, Piña CVM, Támez VA, Gutiérrez RSF, et al. Morbi-mortalidad del recién nacido con peso menor de 1,500 g en Monterrey, Nuevo León. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2003;60:571-78.
17. Chang J, Gray PH. Aminophylline therapy and cerebral blood flow velocity in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 1994;30:123-5.
18. Hoecker C, Nelle M, Poeschl J, Beedgen B, Linderkamp O. Caffeine impairs cerebral and intestinal blood flow velocity in preterm infants. *Pediatrics* 2002;109:784-7.
19. Graham PL, Begg MD, Larson E, Della-Latta P, et al. Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:113-7.
20. Bell MJ, Shackelford PG, Feigin RD, Ternberg JL, et al. Alterations in gastrointestinal microflora during antimicrobial therapy for necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1979;63:425-28.
21. Fernández J, De las Cuevas TI. Protocolos de neonatología. Enterocolitis necrotizante neonatal. *Bol Pediatr* 2006;46(Supl 1):172-78.
22. Kilic N, Buyukunal C, Dervisoglu S, Erdil TY, Altioek E. Maternal cocaine abuse resulting in necrotizing enterocolitis. An experimental study in a rat model. II. Results of perfusion studies. *Pediatr Surg Int* 2000;16:176-78.