

Fracción de eyección y acortamiento por ecocardiograma como probables marcadores de enterocolitis necrotizante en prematuros

Eduardo Neria-Maguey,* Aurea Rivero-Lizarriturri,* Emilia Patiño-Bahena*

RESUMEN

Introducción: La enterocolitis necrotizante es una de las complicaciones más frecuentes en la etapa neonatal y la isquemia es un factor relacionado con su desarrollo. La disminución de la fracción de eyección y acortamiento en los primeros días de vida puede ser un marcador temprano de riesgo. **Objetivo:** Comparar la fracción de eyección y acortamiento tomada en los primeros siete días de vida en pacientes prematuros con y sin desarrollo de enterocolitis necrotizante. **Metodología:** Estudio de caso-cohorta descriptivo y comparativo en donde se analizaron pacientes prematuros sin malformaciones y que se les realizó ecocardiograma bidimensional antes de los siete días de vida. Se obtuvo la fracción de eyección y acortamiento mediante la técnica de Teicholz. **Resultados:** Se estudiaron 122 pacientes, 29 presentaron enterocolitis necrotizante y 93 fueron controles. Los pacientes con enterocolitis necrotizante fueron en promedio dos semanas más prematuros y con menor peso al nacimiento. La fracción de eyección fue igual en ambos grupos, aún ajustándola por el uso de aminos y el tiempo de realización de los estudios. **Conclusión:** La determinación de la fracción de eyección y acortamiento durante los primeros siete días de vida en neonatos prematuros no predice la posibilidad de desarrollar enterocolitis necrotizante.

Palabras clave: Enterocolitis necrotizante, fracción de eyección, fracción de acortamiento, prematuro y riesgo.

ABSTRACT

Introduction: Necrotizing enterocolitis (NEC) is one of the most frequent complications in the neonatal stage. Intestinal ischemia is a factor highly related to the development of NEC. Decrease in the ejection and shortening fractions during the first days of life may be an early risk marker. **Objective:** To compare the ejection and shortening fractions obtained in the first seven days of life in premature patients with or without development of necrotizing enterocolitis. **Methodology:** Premature patients without malformations who were subjected to a two-dimensional echocardiography before seven days of life. The ejection and shortening fractions were obtained by the Teicholz technique. **Results:** 122 patients were studied, 29 presented NEC and 93 were controls. The patients with NEC were on average two weeks more premature and with a lower birth weight. The ejection fraction was equal in both groups, even when it was adjusted by the use of amines and the time at which the studies were carried out. **Conclusion:** The determination of the ejection and shortening fractions during the first seven days of life in premature neonates does not predict the possibility of developing NEC.

Key words: Necrotizing enterocolitis, ejection fraction, shortening fraction, premature and risk.

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante es una enfermedad grave de los recién nacidos a término y prematuros asociada a eventos vasculares intestinales por

inmadurez, siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. La mayoría desarrollan esta complicación después de la primera semana de vida y existen dudas sobre el efecto de la asfixia como causa principal. La primera descripción fue realizada por Genrich en 1981, basada en un recién nacido de 45 horas de edad que presentó inflamación y perforación del íleo sin presencia de obstrucción mecánica.¹ Posteriormente, Thelander demostró perforación intestinal sin causa identificada en una serie de 83 pacientes.²

* Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Español.

Recibido para publicación: 19/01/10. Aceptado: 26/05/10.

Correspondencia: Dr. Eduardo Neria-Maguey

Prado Sur núm. 290, Col. Lomas de Chapultepec, 11000 México, D.F.

Tel: 1100-1200. E-mail: neriaeduardo@gmail.com

La incidencia varía según la literatura, aunque se estima una razón de 0.3 a 3 por cada 1,000 recién nacidos vivos y representa 1 a 8% de los ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.²⁻⁷ Es una patología que afecta predominantemente a los productos prematuros, presentándose un aumento de la incidencia de hasta un 2 a 10% en los grupos de los menores de 1,500 g.² La edad gestacional media fluctúa alrededor de las 31 semanas y con peso medio de 1,460 g. La edad de inicio y la gravedad tienen relación inversa con el peso y la edad gestacional, con mortalidad entre 9 a 28% en diferentes series publicadas.^{2,3,7}

Aún no se ha identificado la etiología exacta, pero se acepta un mecanismo multifactorial en el recién nacido predispuesto: alimentación enteral, prematuridad, infección, isquemia mesentérica, hipoxia tisular y daño de la mucosa.^{2,3} El 90% de los recién nacidos prematuros que presentan enterocolitis han iniciado la vía enteral, por lo que se ha relacionado con el tipo de alimentación, a la osmolaridad, a la concentración y al aumento en las demandas del intestino durante la absorción de nutrientes, lo que ocasiona hipoxia tisular y, consecuentemente, lesión de la mucosa, aunque no se ha explicado totalmente esta hipótesis.^{2,5}

Existen factores que contribuyen a la predisposición de los recién nacidos prematuros; ya que su sistema inmunológico se encuentra inmaduro, tienen una respuesta exagerada proinflamatoria y presentan una regulación anormal del flujo sanguíneo. El intestino del recién nacido es estéril al momento del nacimiento; pero existe una pronta colonización por bacterias que actuarán como flora bacteriana y que está relacionada con la vía de nacimiento, el tipo de alimentación y la edad gestacional. Permanece aún sin aclarar el papel de gérmenes patógenos gastrointestinales como un mecanismo etiopatogénico, aunque 20 a 30% de los casos de enterocolitis necrotizante se asocia a bacteremia y se han aislado gérmenes típicos del tracto distal gastrointestinal en sangre como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Clostridium difficile* y, en casos esporádicos, se han aislado virus u hongos.⁸⁻¹⁰

La hipoxia y disminución del gasto cardiaco secundarios a una mala oxigenación sanguínea (as-

fixia perinatal, enfermedades cardíacas congénitas, síndrome de dificultad respiratoria, gastrosquisis, catéteres umbilicales, retardo en el crecimiento intrauterino y disminución del flujo sanguíneo de la arterial umbilical *in útero*) provocan mecanismos compensatorios como aumento en la frecuencia cardíaca, redistribución del gasto cardíaco a órganos preferenciales (corazón, cerebro, y glándulas suprarrenales) y disminución en el flujo sanguíneo a órganos no vitales (aparato gastrointestinal, muscular y renal).²⁻⁴ Se presenta con síntomas y signos digestivos y sistémicos: Cambio en la tolerancia alimentaria, presencia de residuos gástricos significativos (más de 30%), vómito, dolor abdominal, distensión abdominal, evacuaciones con sangre (micro o macroscópica), apnea, letargia, disminución en la actividad física e inestabilidad térmica o hemodinámica.²

Para confirmar el diagnóstico es esencial realizar una radiografía de abdomen, ya que es la herramienta de elección en la evaluación; con ella se puede observar: patrón anormal de gas persistente, neumosis intestinal y neumoperitoneo. En 1973, Bell y colaboradores elaboraron un sistema de estadaje clínico y pronóstico (*Cuadro I*); aunque es útil, cada paciente debe ser visto de manera individual.^{2,3} En los estudios de laboratorio es común encontrar trombocitopenia, leucocitosis, desequilibrios hidroelectrolíticos, acidosis metabólica y/o respiratoria e hipoxia. La enterocolitis se asocia con bacteriemia en 30% de los casos; por eso es recomendable tomar un hemocultivo previo al inicio de antibiótico.

En cuanto se tenga la sospecha clínica se debe instaurar tratamiento médico y monitoreo estrecho: reposo intestinal, descomprimir el intestino mediante una sonda orogástrica, nutrición parenteral, uso intravenoso de antibióticos, reposición de líquidos para una adecuada perfusión tisular, corrección de alteraciones electrolíticas. Se recomienda el uso de analgésicos y mantener una adecuada nutrición con un adecuado contenido de proteínas, lípidos y carbohidratos (nutrición parenteral). La cirugía está indicada en caso de perforación intestinal (23 a 70% de los casos). Las causas más frecuentes de muerte son: Perforación intestinal, sepsis, coagulación intravascular diseminada,

Cuadro I. Sistema clínico para estadiaje de la enterocolitis necrotizante. (*Neu J Pediatr Clin North Am* 1996; 43: 411).

<i>Etapas</i>	<i>Definición</i>	<i>Signos sistémicos</i>	<i>Signos abdominales</i>	<i>Signos radiológicos</i>
IA	Sospecha:	Temperatura inestable, apnea, bradicardia, letargia	Retención gástrica, distensión abdominal, vómito, sangre oculta en heces	Dilatación intestinal, íleo leve.
IB	Sospecha.	Mismos que IA	Mismos que IA, sangre macroscópica en heces	Mismos que IA
IIA	Definitivo (leve)	Mismos que IA, bradicardia y letargia	Mismos que IA, peristalsis disminuida, puede o no haber dolor abdominal	Neumatosis intestinal
IIB	Definitivo (moderado)	Mismos que IIA, acidosis leve metabólica, trombocitopenia.	Mismos que IIA, peristalsis ausente, dolor abdominal, celulitis de pared abdominal	Ascitis
IIIA	Intestino intacto	Mismos que IIB, letargia, hipotensión, acidosis mixta, coagulación intravascular diseminada, neutropenia	Mismos que IIB, peristalsis ausente, masa en el cuadrante derecho inferior del abdomen	Mismos que IIB
IIIB	Severo con perforación intestinal	Mismos que IIIA, pero más graves	Mismos que IIIA, celulitis en la pared abdominal, peritonitis	Neumoperitoneo

complicaciones asociadas a nutrición parenteral prolongada (falla hepática), colocación de catéteres centrales (infecciones y trombos) y complicaciones quirúrgicas (síndrome de intestino corto, estenosis intestinal y obstrucción intestinal por cicatrización).⁸⁻¹²

Función ventricular izquierda. La fracción de eyección es la cantidad de sangre expulsada posterior a cada contracción de los ventrículos. La fracción de acortamiento es aquella que mide el acortamiento sistólico de las fibras circunferenciales del ventrículo izquierdo. La función ventricular mide la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en reposo y el gasto cardiaco se usa para medir la función ventricular; en los lactantes el gasto cardiaco se altera principalmente por la frecuencia cardiaca.

$\text{Fracción de eyección} = \frac{\text{volumen de contracción}}{\text{volumen al final de la diástole del ventrículo}} \times 100$.

Los factores que pueden afectar la fracción de eyección son aquellos que afectan el volumen al

final de la diástole (cualquier situación que altere el tiempo de llenado refiriéndose a la frecuencia cardiaca); aquellos que alteren el retorno venoso (el volumen sanguíneo, el gasto cardiaco, los patrones de circulación periférica y la actividad del músculo esquelético). Para medir la fracción de eyección existen los estudios invasivos (ventriculografía) y los no invasivos (ecocardiografía, tomografía axial computarizada en dos dimensiones y en tres dimensiones, tomografía con emisión de positrones, resonancia magnética y medicina nuclear).

Las alteraciones hemodinámicas asociadas a cambios en el flujo sanguíneo, secundarias tanto a la inmadurez como a factores externos, pueden ser observadas a través de la vigilancia de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, así como su fracción de acortamiento. Al existir una menor fracción de eyección suele haber una redistribución de flujos, donde uno de los principales órganos que sufre esta redistribución es el in-

testino.¹⁴⁻¹⁷ Al momento no se conoce si una determinación temprana (menos de siete días) en las condiciones de la función miocárdica puede servir como predictor de riesgo para desarrollar enterocolitis necrotizante.

Con base en lo anterior, los objetivos de este estudio fueron: Evaluar la utilidad predictiva de la fracción de eyección y de acortamiento medidos tempranamente (primeros siete días después del nacimiento) en la detección de pacientes con riesgo para desarrollar enterocolitis. Medir la fracción de acortamiento y eyección en todo prematuro sin malformación intestinal antes de su séptimo día de vida y comparar las fracciones de acortamiento y eyección entre los prematuros que presentaron o no enterocolitis necrotizante (ECN) durante los primeros siete días de vida. De existir una asociación, determinar el mejor nivel de corte predictivo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de caso-cohorte descriptivo y comparativo. Recién nacidos prematuros (< 37 semanas de gestación por fecha de última menstruación) ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Español de México de enero del 2007 a diciembre del 2008 que presentaron enterocolitis necrotizante con base en datos clínicos, de laboratorio o de gabinete, según la clasificación de Bell modificada y en quienes se haya realizado un ecocardiograma (datos clínicos de hipertensión pulmonar, hipoxia perinatal y pacientes pretérmino) dentro de los primeros siete días de vida. La fracción de eyección y de acortamiento se hizo por medio de modo M, empleando el método Teicholz debido al equipo utilizado (PHILIPS En-Visor). La frecuencia con que se presenta el evento principal es de 20% con margen de error de 5% con nivel de potencia de la prueba de 95% (estudios clínicos) o de 99% (estudios básicos). La diferencia que se espera encontrar entre los grupos es una reducción de 10% de la fracción de eyección o de acortamiento. El rango de variación de ambos casos es de 15%. Se necesitan al menos 20 casos y 40 controles, con nivel alfa de 0.05 y potencia de la prueba de 80%.

Criterios de exclusión. Recién nacidos de término (> 37 semanas de gestación por fecha de última menstruación) al nacimiento ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, recién nacidos trasladados a otro hospital y aquellos que presentaron malformaciones congénitas cardíacas complejas o intestinales.

Consideraciones éticas. El trabajo se realizó mediante el análisis de expedientes clínicos, por lo que no involucró problemas éticos ni requirió de carta de consentimiento informado. Es un estudio sin riesgos.

Análisis estadístico. Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión. Por tener dos o más muestras, se utilizó estadística inferencial. Para las variables principales: Fracción de eyección y de acortamiento, se consideraron las siguientes escalas para llegar a la conclusión:

Escala nominal: Prueba de Chi cuadrada

Escala ordinal: Prueba de Chi cuadrada

Escala de intervalo: Prueba de homogeneidad de varianzas; t de Student o análisis de varianzas. El nivel de significancia para rechazar la hipótesis nula (H_0) será de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se pudieron analizar los datos de un total de 122 recién nacidos prematuros. De ellos, 29 (23.7%; IC_{95%} 15.8 a 31%) presentaron enterocolitis necrotizante (ECN) durante su internamiento. El resto, 93 pacientes (77%), se analizaron como grupo control.

Características de los grupos. En el *cuadro II* se muestra la comparación entre los pacientes que desarrollaron enterocolitis necrotizante (ECN) y el grupo control con respecto a los antecedentes perinatales estudiados. El grupo con ECN se caracterizó por incluir neonatos más prematuros, con una diferencia de dos semanas menos de gestación, diferencia estadísticamente significativa. Por esta misma razón, se podría explicar la diferencia observada con respecto al peso, condición en la cual los neonatos con ECN mostraron en promedio 450 gramos menos al nacer.

Por otro lado, una mayor proporción de neonatos del grupo de ECN fueron productos de emba-

Cuadro II. Características de los neonatos que desarrollaron o no enterocolitis necrotizante (ECN).

Variable	ECN (N = 29)		Control (N = 93)	
	Media \pm DE		Media \pm DE	
Semanas de edad gestacional al nacimiento*	31.2 \pm 2.8		33.2 \pm 2.6	
Peso*	1,521.0 \pm 630.0		1,982.0 \pm 627.0	
Días de vida al realizar el ecocardiograma	2.4 \pm 1.7		2.0 \pm 1.3	
	n	%	n	%
Sexo masculino	18	62.1	50	53.8
Producto de embarazo múltiple**	14	48.3	16	17.2
Colocación de catéter umbilical**	24	85.7	47	50.5
Apoyo con aminos al momento del ecocardiograma**	17	58.6	21	22.6

* p = 0.001 (Prueba t de Student para grupos independientes de dos colas).

** p = 0.001 (Prueba exacta de Fisher de dos colas).

razos múltiples, aproximadamente 50% de ellos; mientras que en el grupo control fue de menos del 20%, la diferencia fue estadísticamente significativa. El otro antecedente importante fue la colocación de catéteres umbilicales en prácticamente todos los neonatos que cursaron con ECN; en contraste con sólo la mitad en el grupo control, diferencia también estadísticamente significativa. La proporción de pacientes con relación a su sexo no fue diferente entre los grupos, en general hubo un leve predominio de varones (*Cuadro II*).

Condiciones durante el estudio ecocardiográfico. La edad al momento de la realización del ecocardiograma no mostró ser diferente entre los grupos. En 50% de ambos grupos, se hizo en las primeras 48 horas e incrementó a 75% a las 72 horas. Al momento de ser realizado el ecocardiograma, se observó que los pacientes que posteriormente desarrollaron enterocolitis 58.6% (n = 17), ya recibían apoyo con aminos endovenosas a diferencia de sólo 22.6% en el grupo control; diferencia estadísticamente significativa.

Desarrollo de enterocolitis necrotizante (ECN). Dentro del grupo de 29 neonatos que presentaron ECN, 50% la desarrolló entre los primeros cinco días de vida, 75% antes de los siete días, cinco más durante la segunda semana de vida y sólo un paciente después del mes de vida. Siguiendo los

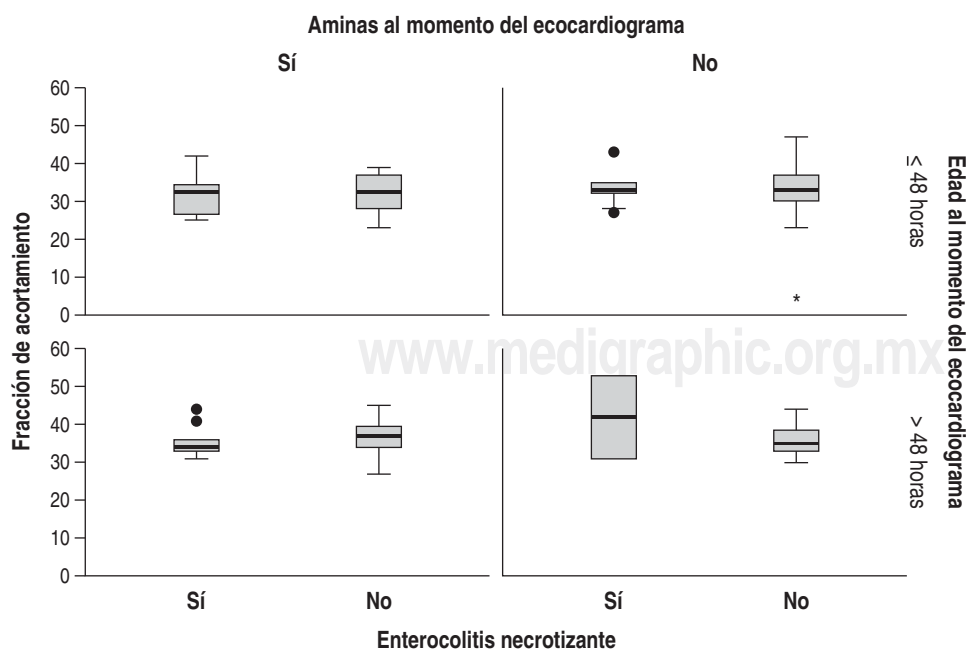
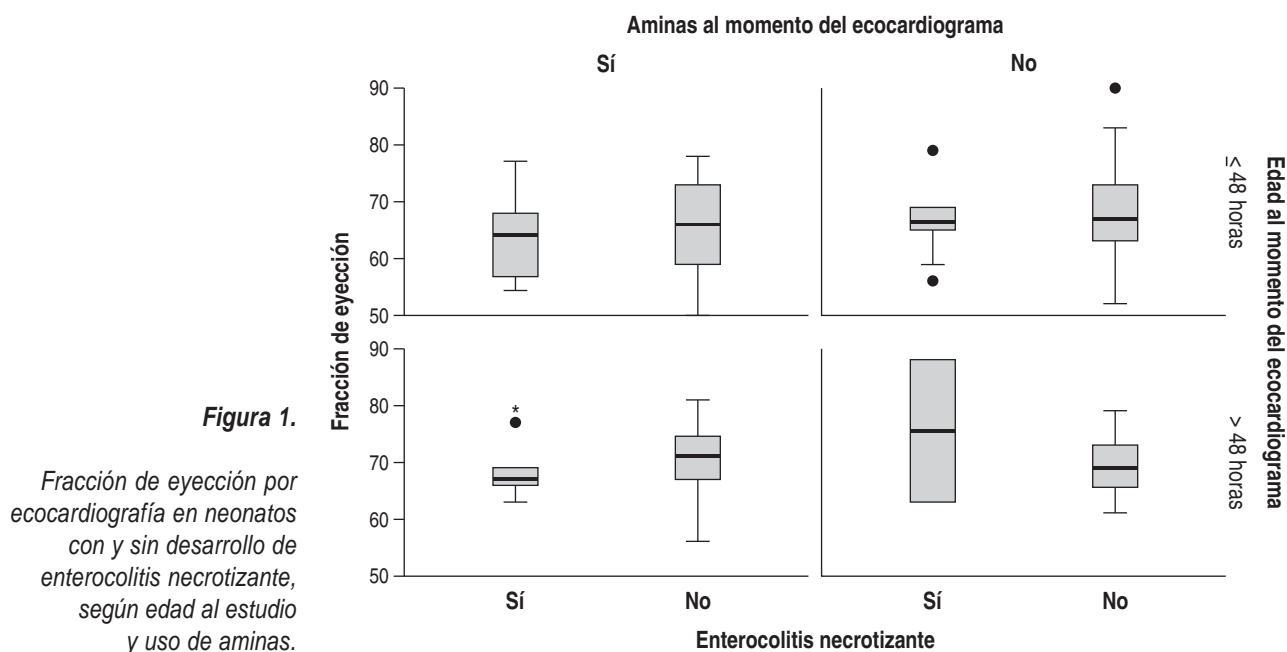
criterios de Bell modificados, la mayoría se encontraban en estadios IIA o IIB, seguido de los estadios IA o IB y sólo dos pacientes con datos de complicación IIB. En 25% de los casos se realizó el ecocardiograma al mismo tiempo de la sospecha de ECN, otro 25% en los dos días posteriores, 25% entre el segundo y séptimo día y cuatro después de ocho días.

Fracción de eyección y acortamiento entre los neonatos con y sin desarrollo de ECN. La comparación entre los neonatos con desarrollo de ECN y el grupo control con relación a la fracción de eyección mostrada en el ecocardiograma se presenta en la *figura 1*. En un intento por determinar el efecto en la predicción según la edad en la cual se realizó, las gráficas fueron construidas en aquellos con estudio de ecocardiograma durante sus primeros dos días frente a aquellos realizados después de esta edad y antes de cumplir la semana de vida. Así mismo, por el efecto positivo de las aminos sobre la función ventricular, se analizó de forma separada. Como se observa en la figura, no hubo diferencias ni clínica ni estadísticamente significativas entre los grupos (fracciones de eyección por arriba de 55%). La única diferencia fue una distribución más homogénea entre los neonatos que estuvieron recibiendo aminos durante el estudio. Tampoco hubo diferencias en las cifras

encontradas al analizar los casos según el estadio de enterocolitis o el tiempo transcurrido entre el estudio y el diagnóstico de ECN. Este último analizado como un periodo menor de 7 *versus* 7 o mayor. Como era de esperarse, el comportamiento fue igual para la fracción de acortamiento, tal como se muestra en la *figura 2*.

DISCUSIÓN

En este estudio no se pudo demostrar el poder predictivo temprano de la determinación de la fracción de eyección ni de acortamiento para el desarrollo de enterocolitis necrotizante (ECN). La fracción de eyección es modificada por múltiples fac-



tores, entre ellos: Frecuencia cardíaca, diversas patologías, medicamentos como las aminas y, en general, cualquier factor que altere la precarga (retorno venoso), postcarga (presión arterial y volumen sanguíneo) o carga (función miocárdica) e incluso las condiciones en el momento de realizar el ecocardiograma. Por todo lo anterior, una sola medición puede no reflejar totalmente el estado hemodinámico constante de los neonatos ni los efectos secundarios de la disminución de los mismos.

Al momento actual se ha considerado a la ECN como una enfermedad de origen multicausal, es decir, una suma de factores de riesgo que pueden condicionar a estos pacientes a desarrollar esa patología. Un componente importante es el daño hipóxico a nivel intestinal que puede presentar un recién nacido prematuro hospitalizado en terapia intensiva. Como menciona el estudio de Stone Street y colaboradores, el organismo responde ante la hipoxia con un aumento en el gasto cardíaco, reducción del consumo de oxígeno por mayor metabolismo anaerobio y redistribución del gasto cardíaco a órganos preferenciales (corazón, cerebro, y glándulas adrenales). Una consecuencia seria es la reducción importante en el flujo sanguíneo gastrointestinal, renal y muscular. En este mismo estudio, se encontró que el aparato gastrointestinal es el más susceptible al efecto deletéreo de la hipoxia y que el mecanismo de adaptación suele ser la mayor extracción de oxígeno de los eritrocitos y una mayor afección del flujo intestinal a medida que el gasto cardíaco disminuía; por ello se evaluó la posible detección temprana de una reducción temporal del gasto cardíaco medido mediante ecocardiografía en el desarrollo posterior de una ECN.

Una limitante en las observaciones realizadas fue el hecho de estudiar algunos pacientes (58%) con apoyo aminérgico al momento del estudio ecocardiográfico. La indicación de su uso pudo ser secundaria a un bajo gasto cardíaco detectado desde el nacimiento o dentro de las primeras horas de vida. Su efecto sobre la fracción de eyección y acortamiento pudo enmascarar una alteración detectable y pronóstica temprana. Esta condición, por otro lado, fue más frecuente en los neonatos que desarrollaron ECN. Ahora bien, en los neonatos sin ECN, la frecuencia de uso de aminas fue

menor, por lo cual podría ser evidente un menor tiempo para recuperar sus condiciones hemodinámicas. Ambas condiciones pudieran explicar diferentes grados de hipoxia neonatal.

Actualmente se emplea la medición de los niveles de creatinfosfoquinasa, así como sus isoenzimas MM, MB y BB, con el objetivo de valorar la hipoxia en los recién nacidos en la terapia neonatal. Sin embargo, no se pudo determinar el grado de hipoxia en todos los pacientes por dos condiciones: La primera es la falta de su medición en casi el 50% de ellos. La segunda es un posible sesgo de selección de los pacientes a los cuales se les midieron dichos niveles. Es decir, es posible que sólo se hayan tomado por indicación médica a los neonatos con mayor riesgo de hipoxia.

No se determinó una edad fija para realizar el ecocardiograma, pero se consideró en todo momento sólo estudiar aquellos ecocardiogramas realizados antes de los siete días de vida. Esta fecha se escogió por ser la más próxima al nacimiento y en donde el efecto hipóxico neonatal está más relacionado, además de existir evidencia internacional sobre una mayor incidencia de ECN entre los siete a 14 días de vida. El estudiar las condiciones cardíacas en diferentes momentos favoreció la modificación de los resultados. En un intento de homogeneizar estos tiempos se agruparon los hallazgos en pacientes con estudios realizados dentro de sus primeras 48 horas y en pacientes con estudios posteriores a las 48 horas. No hubo diferencias; sin embargo, sería más conveniente protocolizar un periodo temprano entre las 22 a 26 horas de vida en un estudio posterior.

Como lo informado en estudios previos, en este trabajo también se encontró una mayor frecuencia de ECN en los neonatos de bajo peso al nacimiento, así como mayor prematurez; hubo discreto predominio del sexo masculino y una incidencia ligeramente mayor en aquéllos de muy bajo peso al nacimiento (menos de 1,000 gramos). Otro factor importante resulta ser el uso frecuente de catéteres umbilicales, condición que indirectamente se traduce en una mayor inestabilidad al nacimiento y posiblemente mayor hipoxia.

La determinación de la fracción de eyección y acortamiento durante los primeros siete días de vida

en neonatos prematuros no predice la posibilidad de desarrollar enterocolitis necrotizante. Por las características tan diferentes entre los neonatos que desarrollaron enterocolitis necrotizante, con relación a los controles, es necesario realizar estudios prospectivos con variables más controladas para establecer tiempos y condiciones para realizar este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Generisch AB, Bauchfellentzündung B. Neugeboenen. In folge Von Perforations des Ileums. Arch Anat Pathol 1981; 126: 485.
- Fernández JI, De las Cuevas Terán I. Enterocolitis necrotizante neonatal. Bol Pediatr 2006; 46 (supl 1): 172-178.
- Thelander HE. Perforation of gastrointestinal tract of the newborn infant. Am J Dis Child 1988; 58: 37.
- Srinivasan P, Brandler M, D'Souza A. Necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol 2008; 35: 251-272.
- Hunter C, Upper J, Ford H, Camerini V. Understanding the susceptibility of the premature infant to necrotizing enterocolitis. Ped Res 2008; 63: 117-123.
- Reber KM, Nankervis CA. Necrotizing enterocolitis: preventative strategies. Clin Perinatol 2004; 31: 157-167.
- Anand R, Leaphart CL, Mollen KP, Hackman DJ. The Role of the intestinal barrier in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Shock 2007; 27: 124-133.
- Markel TA, Crisostomo PR, Wairiuko GM, Pitcher J, Tsai BM, Meldrum DR. Cytokines in necrotizing enterocolitis. Shock 2006; 25: 329-337.
- Bornhornst B, Muller S, Dördelmann M, Peter CS. Early feeding after necrotizing enterocolitis in preterm neonates. J Pediatr 2003; 143: 484-487.
- Claud E, Walker A. Bacterial colonization, probiotics, and necrotizing enterocolitis. J Clin Gastroenterol 2008; 24: S46-S52.
- Krigler B, Hannaway P, Cohrsen A. Probiotics in children. Pediatr Clin N Am 2007; 54: 949-967.
- Nuntarumit P, Kiatchoosakun P, Tantiprapa W, Boonkasidecha S. Efficacy of oral erythromycin for treatment of feeding intolerance in preterm infants. J Pediatr 2006; 148: 600-605.
- Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD, Fick GH. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. J Pediatr 2002; 140: 425-431.
- Stewart DO, Nguyen B, Kim TY, Jauregui J, Hayes SR, Corbett S. Inter-reliability for noninvasive measurement of cardiac function in children. Pediatr Emerg Care 2008; 24: 433-437.
- Bavelaar CD, Pauwels EK, Van Der W. Gated single-photon emission computed tomographic myocardial imaging: A new tool in clinical cardiology. Am Heart J 2001; 141-183.
- Romanski MJ, Nanda N. Echocardiographic determination of left ventricular function. J Am Soc Echocardiogr 2006; 919-941.
- Sehgal A, Mcnamara PJ. Does point of care functional echocardiography enhance cardiovascular care in the NICU. J Perinatol 2008; 729-735.