

Protocolos de Neonatología

Enterocolitis necrotizante neonatal

I. FERNÁNDEZ JIMÉNEZ¹, I. DE LAS CUEVAS TERÁN²

¹Servicio de Cirugía Pediátrica. ²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario "Marqués de Valdecilla". Santander

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una enfermedad grave que afecta a recién nacidos, en especial prematuros, con una incidencia y morbimortalidad elevados. Constituye la urgencia gastrointestinal más frecuente en las UCI neonatales. Se presenta como un síndrome gastrointestinal y sistémico que comprende síntomas variados y variables, como distensión e hipersensibilidad abdominal, sangre en heces, intolerancia a la alimentación, apnea, letargia, y en casos avanzados acidosis, sepsis, CID y *shock*. Abarca un espectro amplio de afectación desde la recuperación sin secuelas hasta un cuadro grave de peritonitis y sepsis que provoca la muerte del recién nacido. Su fisiopatogenia no está todavía completamente aclarada. La mayoría de los autores están de acuerdo en que la enfermedad es el resultado final de un proceso multifactorial en un huésped predispuesto. La vía final es una cascada inflamatoria que se desencadena en recién nacidos con determinados factores de riesgo y que lleva a una necrosis de la pared intestinal.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de ECN se estima en torno al 1 a 3 por 1.000 recién nacidos (RN) vivos y 1 al 7,7% de los RN ingresados en unidades neonatales. Es una patología que afecta típicamente a prematuros, con un aumento de la incidencia en el grupo de los menores de 1.500 g hasta un 2 a 10%, según los hospitales. La edad gestacional media oscila en torno a las 31 semanas, con un peso medio al nacimiento de 1.460 g. La apa-

rición de ECN disminuye conforme aumenta la edad gestacional, si bien un 13% de los casos corresponde a RN a término. En este grupo típicamente existe alguna patología asociada. No se ha comprobado la existencia de predominancia racial, sexual o social.

La mayor parte de los casos de ECN se presentan de manera esporádica. Sin embargo, surge también en brotes epidémicos temporales y geográficos en los cuales se encuentran características diferentes, como mayor peso al nacimiento, menor número de complicaciones y tasa inferior de mortalidad.

La edad de inicio de la enfermedad y la gravedad del cuadro tienen relación inversa con el peso y la edad gestacional, con una mortalidad entre el 9-28% en las series publicadas a partir de 1990. En estos últimos años se ha asistido a una disminución de la mortalidad por ECN, debido probablemente a una mejora general del cuidado neonatal, al establecimiento de pautas de alimentación estandarizadas en los RN nacidos pretérmino y de bajo peso y a la instauración de protocolos diagnóstico-terapéuticos.

ETIOPATOGENIA

Actualmente se acepta un mecanismo multifactorial en un huésped predispuesto. Entre los factores propuestos implicados en la patogénesis de la ECN se han descrito la prematuridad, alimentación láctea, inestabilidad hemodinámica, infección y alteración de la mucosa intestinal. Sólo la prematuridad y la alimentación láctea tienen una base epidemiológica consistente.

Correspondencia: Inmaculada Fernández Jiménez. Consulta de Cirugía Pediátrica. Residencia Cantabria. Avda Cardenal Herrera Oria s/n. 39008 Santander

© 2006 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.1/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

La mayoría de casos de ECN tiene lugar en RN menores de 34 semanas de edad gestacional que han recibido alimentación enteral. La predisposición de estos niños pudiera explicarse por la inmadurez de su tracto gastrointestinal con función luminal limitada que conlleva una absorción parcial de carbohidratos y grasas así como proliferación bacteriana, mayor permeabilidad de la mucosa e hipomotilidad. Junto a ello, existe inmadurez de los sistemas defensivos sistémicos y de la mucosa intestinal, entre otros la IgA secretora y la barrera de mucina. Se ha especulado la posibilidad de un efecto protector de los glucocorticoides administrados prenatalmente. Sin embargo, no ha podido demostrarse más que una tendencia no significativa. Ni la toma trófica ni el ritmo de incremento de la toma o la edad de inicio del aporte enteral se asocian al riesgo de ECN. Por el contrario, se ha descrito un efecto protector de la leche materna en comparación con diferentes fórmulas artificiales.

Otros factores predisponentes propuestos son la administración de soluciones hiperosmolares irritantes, ya sean fármacos, contrastes o fórmulas. Asimismo, existen diferentes situaciones clínicas relacionadas con la aparición de ECN, con la isquemia como denominador común, entre ellas, la asfisia perinatal, persistencia de ductus arterioso, apneas, hipotensión, fallo cardíaco, canalización de arteria umbilical, policitemia, exposición a cocaína, etc. No obstante, no se ha podido demostrar la implicación de la inestabilidad hemodinámica en la patogénesis de la ECN. Igualmente, permanece aún sin aclarar el papel de la infección por gérmenes gastrointestinales, propuesto como un mecanismo etiopatogénico importante en los brotes de ECN. Aproximadamente un 20-30% de los casos de ECN se asocia a 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 casos no se aísla ningún patógeno.

El daño producido por la isquemia, agentes infecciosos o irritantes de la mucosa viene agravado por mediadores inflamatorios, entre los que destacan el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleukina 6 (IL6-) y el factor activador de las plaquetas (PAF). Pueden contribuir al desarrollo de ECN fármacos o situaciones que afecten a las citocinas o a los radicales libres de oxígeno, como son el déficit de magnesio o cobre, la administración de vitamina E en niños con niveles altos de tocoferol o el óxido nítrico (Tabla I).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La ECN se define como necrosis por coagulación e inflamación del intestino del lactante. Aunque puede abarcar todo el trayecto, las zonas más afectadas son íleon y colon proximal. Suele encontrarse intestino dilatado, con paredes muy delgadas y algunas zonas hemorrágicas y con depósito de fibrina. Se encuentran habitualmente perforaciones y zonas de necrosis transmural sobre el borde antimesentérico. Aparecen también zonas con burbujas subserosas que corresponden a zonas de neumatosis. El hallazgo histológico más frecuente es el de necrosis por coagulación (isquémica) hasta en 75% de los pacientes, que puede ser transmural o limitada a la mucosa. Abundan zonas de hemorragia, inflamación, ulceración y edema. En ocasiones aparecen microtrombos en los vasos de pequeño calibre. Es frecuente el hallazgo de neumatosis cistoide submucosa que se encuentra también a nivel de ganglios mesentéricos. Un pequeño porcentaje presentan signos de inflamación aguda. Los cambios regenerativos, con tejido de granulación y fibrosis son también frecuentes, y si ésta es circunferencial pueden dar lugar a estenosis.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

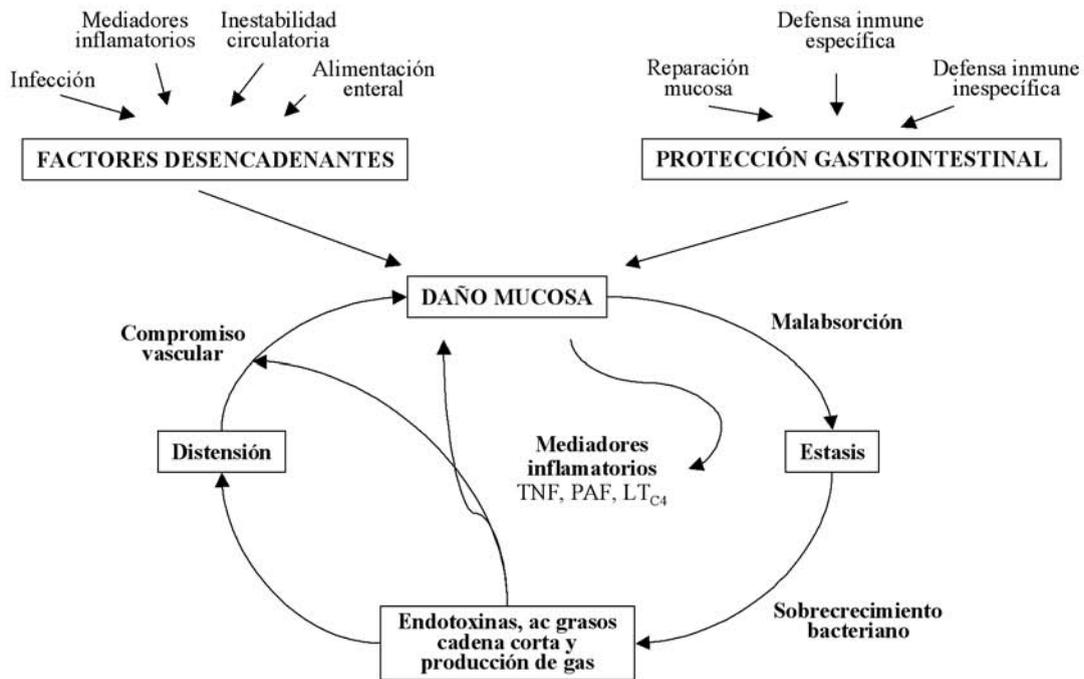
La ECN se presenta con signos y síntomas digestivos y sistémicos. El hallazgo más precoz suele ser un cambio en la tolerancia alimentaria en un niño prematuro, con buena evolución hasta ese momento y que comienza a presentar restos gástricos. Los síntomas sistémicos asociados son inespecíficos y con un rango amplio de agudeza y gravedad en su presentación. Desde aparición de apneas, alteración del patrón respiratorio, distermia, inestabilidad hemodinámica con bradicardias, hasta hipotensión, letargia o *shock* séptico y CID. Desde el punto de vista gastrointestinal, la ECN se presenta con distensión abdominal, restos gástricos, abdomen doloroso, vómitos, diarrea o hematoquecia.

En 1978, Bell y cols. elaboraron un sistema clínico de estadiaje útil para comparar casos más que para orientar el tratamiento:

- **Etapa I:** sospecha.
- **Etapa II:** enfermedad definida (signos radiológicos positivos)
- **Etapa III:** enfermedad avanzada: *shock* séptico y neumo-peritoneo.

Posteriormente, Walsh y Kliegman modificaron estos criterios en un intento de realizar una clasificación que

TABLA I. MECANISMOS PATOGENICOS EN LA ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE



tuviera valor terapéutico en base al estadio clínico (Tabla II).

Ante la sospecha clínica de ECN se debe de realizar un hemograma. No hay ningún dato específico en lo que respecta al recuento leucocitario, si bien la leucopenia se asocia a peor pronóstico. Con frecuencia existe trombopenia que conlleva riesgo de sangrado. En estos casos resulta preceptivo realizar un estudio completo de coagulación. La trombopenia se asocia a necrosis intestinal y empeoramiento clínico. Por el contrario, la recuperación de la cifra de plaquetas es un signo de mejoría clínica. Otros signos de necrosis intestinal, también asociados a sepsis, son la acidosis metabólica y la hiponatremia.

En las heces se puede investigar sangre oculta, si bien se trata de un hallazgo confirmatorio, es inespecífico. También es recomendable investigar cuerpos reductores, cuya aparición nos informa de una malabsorción de carbohidratos, frecuentemente asociada a la ECN. Otros hallazgos bioquímicos inespecíficos son la elevación sérica de la PCR y alfa-1-glicoproteína o de la alfa-1-antitripsina en heces.

Ante la posibilidad de sepsis se deben recoger cultivos (hemocultivo, cultivo de LCR según los casos y coproculti-

vo). Si la sospecha es de *Clostridium difficile* son necesarios cultivos específicos y determinación de toxina. Ocasionalmente, en aquellos casos que cursen con ascitis importante o que se sospeche peritonitis, puede recogerse líquido por paracentesis para cultivo y Gram.

Para confirmar el diagnóstico es esencial realizar una radiografía de abdomen, también útil en el seguimiento del cuadro. En etapas iniciales de sospecha, los signos radiográficos son habitualmente inespecíficos, incluyendo dilatación de asas, distensión y en ocasiones edema de pared, constituyendo éstos los hallazgos más habituales. La neumatosis intestinal aparece hasta 95% de los casos, como signo radiológico que define la enfermedad. Se manifiesta por burbujas de gas intramural o en forma lineal y representa el acúmulo de gas producto del metabolismo bacteriano. Con más frecuencia se observa en el cuadrante inferior derecho, pero puede ser difusa afectando a los cuatro cuadrantes (neumatosis severa), como un signo de extensión del proceso y mal pronóstico.

Cuando este gas se extiende a través de venas y linfáticos al territorio de la vena porta, aparece un nuevo signo radiológico, descrito hasta en un 30% de los casos, relacionado con un aumento de la mortalidad y extensión de la enfermedad.

TABLA II. CLASIFICACIÓN MODIFICADA DE WALSH Y KLEGMAN

Etapa	Signos sistémicos	Signos digestivos	Radiología
I a: Sospecha	Apnea, bradicardia, letargia, alteración T ^a	Residuos, distensión, vómitos	Negativa
I b: Sospecha	Igual que I a	Sangre en heces	Negativa
II a: ECN confirmada leve	Igual que I b	Ileo, hipersensibilidad	Dilatación, fleo, neumatosis
II a: ECN confirmada moderada	Igual que II a, acidosis, trombopenia	Hipersensibilidad, masa	Igual que II a, gas portal, ascitis o no
III a: ECN avanzada grave	Apnea, hipotensión, bradicardia, acidosis, CID, neutropenia	Peritonitis, distensión, eritema	Igual que II b. Ascitis
III b: ECN avanzada grave. Perforación	Igual que III a	Igual que III a	Igual que III a Neumoperitoneo

El 55% de los pacientes con necrosis panintestinal presentan aire en porta; más frecuente en RN menores de 1.500 g y relacionado con el uso de fórmulas lácteas especiales, la administración de vitamina E y el uso de aminofilina o de catéteres en la arteria umbilical.

Los signos de neumoperitoneo aparecen en estadios avanzados en los cuales se produce una perforación intestinal libre, con aumento de la mortalidad. También la presencia de un asa centinela en la radiografía, en ausencia de aire libre intraperitoneal pueden indicar necrosis intestinal y/o perforación. Hasta en un 12% de los casos se han descrito perforaciones ocultas ya sea por mala técnica radiológica, perforación retroperitoneal, oclusión precoz de la perforación o escasez de gas intraluminal. El aire libre se detecta en zonas no declives y a menudo define el ligamento falciforme hepático y las asas intestinales.

Diversos autores han destacado el valor de la **ecografía** para el diagnóstico precoz de gas en vena porta antes de su aparición en radiografías simples, así como engrosamiento de la pared, existencia de aire intramural y en estadios más avanzados signos de necrosis intestinal. Sin embargo, la ausencia de estos hallazgos no excluye la enfermedad. Debe considerarse la ultrasonografía como un método útil en el diagnóstico de la enfermedad cuando existe sospecha clínica no confirmada radiológicamente.

TRATAMIENTO MÉDICO

Ante la sospecha de ECN, se debe instaurar tratamiento médico y monitorización estrecha, debido a la rápida y fatal progresión de la enfermedad.

El tratamiento médico consiste en medidas de soporte, reposo intestinal, nutrición parenteral, antibioterapia y corrección de las alteraciones hematológicas y/o electrolíticas que pudieran estar presentes. Medidas específicas son la dieta absoluta, descompresión intestinal con aspiración, reposición de líquidos considerando pérdidas a un tercer espacio, aporte calórico adecuado mediante nutrición parenteral y antibióticos endovenosos de amplio espectro. Deben suspenderse todos los fármacos relacionados como posibles factores de riesgo. Como medidas de soporte se incluye la asistencia respiratoria temprana ante la aparición de episodios de apneas o patrón respiratorio acidótico, la corrección de la acidosis, hiponatremia o trombopenia. La acidosis metabólica persistente es un indicador de progresión de la lesión intestinal e incluso necrosis. Se debe asegurar una perfusión y transporte de oxígeno adecuados, con un aporte suficiente de líquidos y manteniendo el nivel de hematocrito > 35%. Puede ser necesario el uso de agentes inotrópicos. La dopamina a dosis bajas puede ser de ayuda para mejorar la perfusión sistémica y aumentar el flujo mesentérico. Habitualmente la ampicilina y gentamicina constituyen un tratamiento adecuado, debiendo asociar clindamicina o metronidazol ante la sospecha de gérmenes anaerobios, si bien la clindamicina ha sido relacionada con un aumento de la frecuencia de estenosis postenterocolíticas.

El seguimiento incluye la monitorización clínica, analítica y radiografías seriadas. La dieta absoluta y la antibioterapia han de mantenerse durante 10-14 días, con introducción progresiva de aporte enteral a partir de ese momento con fórmulas hipoosmolares de hidrolizado de proteínas. Se ha descrito que los aportes enterales con factores tróficos como

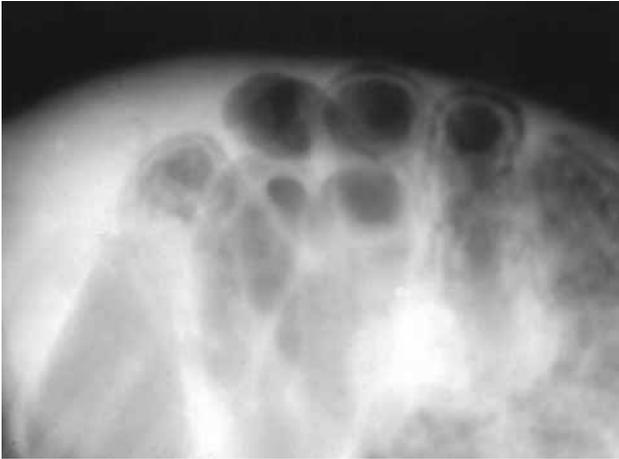


Figura 1. Neumatosis intestinal sin neumoperitoneo en proyección lateral decúbito supino.



Figura 2. Gas en sistema porta en paciente con enterocolitis necrotizante.

la glutamina pueden ser de ayuda en la restauración del funcionamiento intestinal.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Uno de los principales problemas relativos al tratamiento quirúrgico reside en la elección del momento óptimo para llevarlo a cabo, que sería idealmente aquel en que se ha producido una gangrena intestinal pero todavía no existen perforación ni peritonitis secundaria.

Indicaciones

En los pacientes en los que la enfermedad progresa con necrosis de pared intestinal y perforación es necesaria la intervención quirúrgica urgente debido al rápido deterioro que esto supone. La decisión es clara en aquellos en que se detecta la presencia de neumoperitoneo. Sin embargo, está demostrado que la necrosis y/o perforación ocurren en ocasiones sin evidencia radiológica de aire libre por lo que las indicaciones quirúrgicas deben ser valoradas y ampliadas.

- **Signos radiológicos:** la existencia de *neumoperitoneo* demostrado ecográficamente o mediante radiografías simples es la única indicación absoluta de tratamiento quirúrgico. La *neumatosis intestinal* es el signo patognomónico de la enterocolitis necrotizante, pero no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad aunque sí con su extensión (Fig. 1). La evidencia de gas en el sistema porta se asocia a una elevada mortalidad, siendo un

hallazgo de mal pronóstico especialmente en los RN de muy bajo peso (< 1.000 gramos). Aunque por sí solo no constituye una indicación absoluta, debe considerarse como un dato de gran valor dentro del contexto clínico del paciente (Fig. 2). Según varios autores, hasta un 43% de pacientes con ascitis confirmada ecográficamente presentan necrosis intestinal subyacente, y constituye una indicación para la realización de paracentesis. La presencia de un asa fija dilatada en varios controles radiológicos no es una indicación quirúrgica absoluta, refleja únicamente la situación de sufrimiento intestinal que caracteriza a la enfermedad.

- **Signos clínicos:** aunque los signos de deterioro clínico a pesar del tratamiento médico intensivo no constituyen una indicación absoluta de cirugía, su aparición y empeoramiento progresivo sí contribuyen a identificar aquellos pacientes que presentan una necrosis intestinal: *signos de peritonitis como edema y eritema de pared, masa abdominal, trombopenia y acidosis persistentes.*
- **Paracentesis:** un resultado positivo es altamente específico de necrosis intestinal. Esta técnica no se usa de forma rutinaria. Sin embargo, no debe sustituir a otras determinaciones clínicas o radiológicas.

Técnicas quirúrgicas

Touloukian en 1967 sentó las bases para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad. Desde entonces se han descrito

varias técnicas cuyo objetivo común es conservar la mayor longitud de intestino viable posible respetando la válvula ileocecal para minimizar las complicaciones como el síndrome de intestino corto, resecar el intestino afectado para controlar el cuadro séptico y evitar fístulas y estenosis, evitando a la vez la realización de estomas yeyunales que producen una pérdida incontrolable de líquidos y electrolitos y una ulceración cutánea periestomal de difícil curación. La gran variedad de técnicas descritas refleja la complejidad de una patología en la que la idoneidad del tratamiento debe valorarse individualmente dependiendo del grado de afectación, extensión de las zonas necróticas, situación clínica del paciente, experiencia del cirujano y cuidados postoperatorios disponibles.

En el caso de zonas de necrosis o perforación más o menos localizadas el método más seguro consiste en la resección del intestino afectado y derivación proximal con fístula mucosa o cabos separados. La realización de anastomosis primaria es discutida y se reserva para aquellos pacientes que presentan una lesión muy localizada sin afectación distal o en los que precisarían una derivación yeyunal alta por los problemas que suponen este tipo de estomas. Más compleja es la actitud ante el hallazgo quirúrgico de zonas de necrosis extensas y parcheadas que a menudo se asocian a perforaciones múltiples; en este caso, la resección se restringe a las zonas de necrosis definidas. El intestino de viabilidad dudosa se conserva, cerrando los cabos y realizando una nueva laparotomía en 48-72 horas para comprobar la definición de las áreas de necrosis realizando entonces una derivación o en el caso ideal, anastomosis primaria. En 1989 Moore describió una actitud que denominó "*Drain, patch and wait*", que consiste en sutura de las perforaciones, gastrostomía y establecimiento de drenajes peritoneales bilaterales; posteriormente trataba las frecuentes fístulas (cutáneas y entéricas) con tratamiento conservador o quirúrgico.

La necrosis panintestinal representa el caso más grave en la cual la resección completa del intestino afectado condena a la necesidad de una nutrición parenteral prolongada con un elevadísimo índice de mortalidad. En estos pacientes se han realizado drenajes sin resección y revisión posterior si el paciente sobrevive, y resecciones extensas con derivación, con resultados desalentadores (Fig. 3). En 1975 Marshall describió la colocación de drenajes peritoneales en pacientes con neumoperitoneo realizando laparotomía en

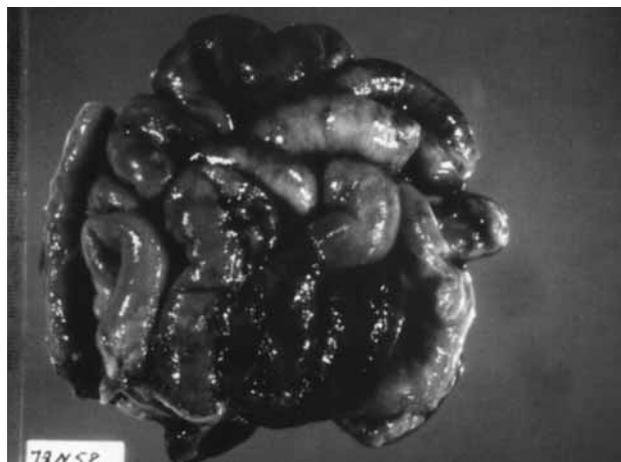


Figura 3. Necrosis y gangrena panintestinal.

24-48 horas si continuaba el deterioro clínico o a medio plazo para tratar las complicaciones. Desde entonces, varios autores han utilizado esta técnica en pacientes muy inestables, especialmente en menores de 1.000 gramos como un método temporal en espera de una mejoría que permita una actitud más agresiva, siendo en ocasiones el tratamiento definitivo.

COMPLICACIONES

Aparte de las frecuentes complicaciones relativas a las alteraciones hidroelectrolíticas y las derivadas del proceso de sepsis cabe destacar las siguientes:

- **Fallo orgánico multisistémico (MSOF):** fallo de varios sistemas con deterioro de funciones respiratoria, hepática, renal, hematológica y cardíaca tras sepsis, trauma y otras causas. Ha sido ampliamente descrito en procesos de ECN en RN prematuros de bajo peso, con una incidencia de más del 80%.
- **Hemorragia hepática intraoperatoria:** grave complicación intraoperatoria con una incidencia del 11,8%. Se ha relacionado con los volúmenes de fluidos preoperatorios administrados y la presencia de hipotensión, siendo más frecuente en pacientes de bajo peso y prematuros y constituye una causa importante de mortalidad quirúrgica.
- **Fístulas:** las fístulas cutáneas durante el curso de la enfermedad no son infrecuentes, y a menudo consecuencia de los drenajes peritoneales. Las fístulas enteroentéricas han sido descritas con mucha menor frecuencia y se piensa

que ésta puede ir en aumento al hacerlo los pacientes con necrosis intestinal extensa.

- **Abscesos:** en RN, el epiplon es de mucho menor tamaño respecto al niño mayor y la distribución de vísceras abdominales también varía, aunque se desconoce en qué medida estos factores influyen en la localización de una infección abdominal. La capacidad inmunológica disminuida también influye en que la mayoría de los pacientes presenten peritonitis difusa y baja incidencia en la formación de abscesos.
- **Síndrome de intestino corto:** es la complicación más grave a largo plazo, y al igual que la supervivencia de enfermos con necrosis extensa, está aumentando su incidencia. Se ha descrito una incidencia menor en aquellos pacientes tratados con drenajes peritoneales o revisiones secundarias, probablemente debido a una mejor delimitación de las zonas de necrosis.
- **Estenosis:** la incidencia ha sido evaluada en 10-25%, con un 14-32% si se tienen en cuenta sólo los pacientes sometidos a tratamiento médico, y casi el doble en aquellos en los que se realiza drenaje peritoneal frente a los que se realiza resección. La localización más frecuente es a nivel cólico siendo más raras las ileales.

PREVENCIÓN

- **Corticoides:** la administración exógena de esteroides en estudios experimentales muestra efectos sobre la maduración enzimática y de microvellosidades intestinales sugiriendo un efecto protector frente a ECN, siendo más eficaz cuando el tratamiento se hace intraútero. Muchos de estos pacientes de riesgo presentan también una elevada probabilidad de sufrir insuficiencia respiratoria y síndrome de membrana hialina cuyo riesgo se reduce mediante la administración de esteroides antenatales.
- **Leche materna:** contiene agentes protectores que incluyen IgA, lactoferrina, lisozima, macrófagos, linfocitos y otros enzimas. Otro componente importante es su contenido en PAF-acetilhidrolasa, enzima que inhibe la actividad del PAF, que constituye un mediador importante en la cascada de la enfermedad.
- **Dietética:** recomendación de evitar el uso de fórmulas hiperosmolares y grandes volúmenes en pacientes de riesgo. Se ha propuesto la suspensión de hidratos de carbono como medida preventiva ante la aparición de cuerpos reductores en heces.
- **Antibióticos:** en teoría, la administración de ciertos antibióticos puede reducir la colonización bacteriana y la producción de endotoxinas y mediadores inflamatorios. En varios estudios, la vancomicina, gentamicina y kanamicina han demostrado disminuir la incidencia de la enfermedad en prematuros. Su uso prolongado puede favorecer la aparición de cepas resistentes, por lo que su uso en profilaxis no es universalmente aceptado.
- **Inmunomodulación:** mediante administración exógena de IgA e IgG que en estudios de laboratorio se han demostrado su beneficio sobre la barrera intestinal y la traslocación bacteriana. El factor estimulador de colonias de granulocitos mejora la función de la barrera intestinal y la supervivencia. La Interleukina 11 estimula la hematopoyesis, tiene efecto trófico sobre la mucosa, y protege la integridad intestinal frente a situación de isquemia. Los antagonistas del PAF, cuyo uso experimental está ampliamente probado, pero no así en clínica, constituyendo una línea importante de investigaciones futuras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moss L, Dimmitt RA, Henry M, Geraghty N, Efron B. A Meta-Analysis of peritoneal drainage versus laparotomy for perforated necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001; 36(8): 1210-1213.
2. Bell MJ, Ternberg J, Fengin RR. Neonatal necrotizing enterocolitis: Therapeutic decisions based on clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1-7.
3. Moore TC. Successful use of the "drain, patch and wait" laparotomy approach to perforated necrotizing enterocolitis: Is hypoxia triggered "good angiogenesis" involved? *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 356.
4. Reber KM, Nankervis CA. Necrotizing enterocolitis: preventative strategies. *Clin Perinatol* 2004; 31: 157-167.
5. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003; 8: 449-459.
6. Mallan-Metzger A, Itzchak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. *J Perinatol* 2004; 24: 494-499.
7. Patote SK, de Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 147-151.
8. Kliegman RM, Walker WA, Yolken RH. Necrotizing enterocolitis: research agenda for a disease of unknown etiology and pathogenesis. *Pediatr Res* 1993; 34: 701-708.