

Factores de riesgo y pronósticos en la enterocolitis necrotizante

X. Carbonell Estrany¹, M.T. Esqué Ruiz¹, J. Ojuel Solsona², C. Ascaso Terrén², J. Figueras Aloy³,
E. Moliner Calderón³, J. Krauel Vidal⁴, P. Garrón Torrico⁴

Resumen. *Objetivo:* Investigar los posibles factores de riesgo y pronósticos de la enterocolitis necrotizante (ECN).

Pacientes y métodos: Se han estudiado 72 casos de ECN de los tres Hospitales de la Unidad Integrada aparecidos entre 1987-1994. Se han considerado 26 posibles variables de riesgo, mediante un análisis caso-control apareado por edad gestacional y centro. Los factores significativos en el estudio bivariable se han analizado mediante regresión logística condicional. Los 18 factores pronósticos analizados han sido sometidos a la misma estrategia sin apareamiento.

Resultados: La existencia de una infección grave previa a la aparición de la ECN, la presencia de apneas y los incrementos dietéticos superiores a 20 cc/kg/día son los únicos factores de riesgo que mantienen un nivel de significación < 0,05 en los recién nacidos pretérmino. En los factores pronósticos la regresión logística muestra como variables significativas la acidosis grave y el neumoperitoneo aunque con bajo nivel discriminante.

Conclusiones: Se constata la dificultad de establecer e identificar factores de riesgo al margen de la edad de gestación y el escasísimo poder discriminante de los factores pronósticos. El futuro preventivo y terapéutico posiblemente justifique acciones encaminadas a disminuir la acción intestinal de determinados mediadores inflamatorios.

An Esp Pediatr 1996;45:398-402.

Palabras clave: Enterocolitis necrotizante; Factores de riesgo; Mortalidad.

RISK AND OUTCOME FACTORS IN NECROTIZING ENTEROCOLITIS

Abstract: *Objective:* The objective of this study was to identify risk and outcome factors in necrotizing enterocolitis (NEC).

Patients and methods: We have studied 72 cases of NEC collected from 1987 until 1994 in the three hospitals of the Integrated Unit. A case-control study matched for gestational age and center was performed for 26 risk factors. Conditional logistic regression was used in significant bivariate variables. The 18 outcome factors had the same statistical treatment, but without the paired design.

Results: Serous infections previous to NEC, apnea and feeding increments greater than 20 cc/kg/day have been identified as risk factors for preterm babies ($p < 0.05$). Severe acidosis and pneumoperitoneum have been found significant outcome variables, but with very low discriminatory capacity.

Conclusions: It has been found difficult to identify risk factors for NEC besides the gestational age. Outcome factors have very low sensitivity. Preventive treatment should be directed to decrease the effect of the inflammatory mediators in the gastrointestinal tract.

Key words: Necrotizing enterocolitis. Risk factors. Mortality.

Unidad Integrada de Neonatología. ¹Hospital Casa Maternitat. ³Hospital Clínic. ⁴H.S.J. Déu, Facultat de Medicina (UB) (Prof. Dr. R. Jiménez). ²Unitat de Bioestadística, Facultat de Medicina (UB).

Correspondencia: X. Carbonell Estrany. Hospital Casa Maternitat. C/ Sabino de Arana, 1. 08028 Barcelona.

Recibido: Julio 1995
Aceptado: Mayo 1996

Introducción

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una de las urgencias quirúrgicas gastrointestinales más frecuentes en las unidades neonatales⁽¹⁻³⁾. La incidencia se sitúa en 1-3 por mil recién nacidos vivos y 1-7% de los ingresos de la UCI neonatal^(4,5). La ECN suele ser una enfermedad propia del prematuro, 62-94% de los casos^(1,6), que sobrevive al período neonatal inmediato⁽⁷⁾, aunque no limitada a ellos. La mortalidad, que depende del grado de inmadurez y la gravedad del proceso, oscila entre el 20 y el 40%⁽⁸⁾.

Su patogenia y prevención siguen oscuras. La posible etiología multifactorial involucra la alimentación enteral, la isquemia y la invasión bacteriana en la lesión de la mucosa intestinal⁽⁹⁻¹¹⁾. Se ha intentado identificar antecedentes que favorezcan la enfermedad^(7,12-14) y variables con valor pronóstico⁽¹⁵⁻¹⁸⁾ pero los resultados no son concluyentes. En este trabajo multicéntrico se pretende definir posibles factores de riesgo y de pronóstico con el fin de establecer, si es posible, estrategias preventivas.

Pacientes y métodos

Se han recogido los casos de enterocolitis necrotizante de los hospitales: Clínic (n=3), S. Juan de Déu (n=11) y Casa de Maternitat (n=27) de Barcelona, que componen la Unidad Integrada, diagnosticados durante el período 1987-1994. La incidencia de ECN durante este período es de 2,8; 0,8; 1,2 por mil recién nacidos, respectivamente, en cada centro.

Los casos de ECN se definieron y clasificaron siguiendo los criterios de Bell⁽¹⁹⁾ modificados ulteriormente por Walsh⁽²⁰⁾. Se sospechó ECN (grado I) si la clínica evidenciaba distensión, íleo y sangre en heces. Para calificar la ECN como segura (grado II) debía añadirse la confirmación radiológica de gas intraluminal o en el espacio porta. El deterioro clínico severo con signos de peritonitis y presencia de ascitis o neumoperitoneo clasificaba al enfermo en el grupo de ECN grave (grado III).

Una vez diagnosticada la enfermedad, el tratamiento médico en todos los pacientes fue: dieta con alimentación parenteral prolongada, descompresión gástrica y tratamiento antibiótico. En los casos (n=24) que fue necesaria la intervención quirúrgica, se practicó drenaje peritoneal (n=1), enterostomía (n=16), anastomosis primaria (n=7) y eventuales resecciones (n=14).

El estudio de factores de riesgo se efectuó como un estudio caso-control apareado (1:1) y sólo con los enfermos clasificados como ECN grado II o III (n=53). El apareamiento de cada control se realizó con el siguiente criterio: ingreso más próximo de la misma

Tabla I Características de los 72 casos de ECN según sean ECN grado I, ECN grado II y ECN grado III

	Grado I (n=19)	Grado II (n=22)	Grado III (n=31)	p
Sexo-Varones (%)	9 (47)	16 (72)	12 (38)	0,46
Peso*	1.593 ± 785	1.726 ± 962	1.632 ± 738	0,96
Edad gestación#	31 (28-36)	31 (27-36)	30 (28-36)	0,99
Día inicio ECN#	13 (4-23)	9 (3-20)	9 (5-19)	0,66
Tiempo alimento-inicio ECN (horas)#	12 (144-720)	150 (63-336)	153 (62-288)	0,05
Exitus#	1 (5,2%)	2 (9%)	12 (38,2%)	0,04
Día exitus#	51	11 (2-20)	31 (6-74)	0,35

% n (%); * Media ± desviación estándar; # Mediana (25, 75 percentil). p: Obtenidas mediante X² en variables cualitativas, análisis de la varianza para el peso y Kruskal-Wallis para el resto de variables.

Tabla II Comparación de los posibles factores de riesgo en pretérminos

Factor de riesgo	ECN	Control	p
Peso (g)*	1.517 ± 547	1.410 ± 563	0,058
Sexo varón (%)	48,8	51,2	0,503
Fiebre materna (%)	26,3	13,5	0,507
Indometacina madre (%)	15,8	8,1	0,453
Corticoides madre (%)	29,7	40,5	0,507
Antibióticos madre (%)	44,7	37,8	0,774
Toxemia (%)	9,8	4,7	0,687
Cesárea (%)	31,0	46,5	0,167
Sufrimiento fetal (%)	28,6	30,2	1,00
Apgar 1 m < 3 (%)	12,2	27,9	0,120
Apgar 5 m < 6 (%)	4,9	16,3	0,172
Hipotensión (%)	44,7	37,8	0,774
Membrana hialina (%)	23,3	23,3	1,00
Sepsis (%)	44,2	9,3	0,000
Ductus (%)	26,2	30,2	0,803
Indometacina niño (%)	26,3	27,0	1,00
Ventilación asistida (%)	60,5	39,5	0,049
Apneas (%)	45,2	20,9	0,012
Tratamiento xantinas (%)	63,2	52,8	0,179
Catéter art. umbilical (%)	39,5	22,2	0,156
Exanguinotransfusión (%)	7,1	2,3	0,625
Hemorragia intraventr. (%)	30,8	21,6	0,581
Inicio alimento < 24 h (%)	30,0	23,8	0,387
Cantidad 1 día alimento (cc)#	29 (17-42)	25 (20-40)	0,171
Incremento 1-2 días (cc/kg)#	18 (10-25)	16 (11-26)	0,459
Algún incremento > 20 cc/kg/día (%)	80,5	65,9	0,118

* Media ± desviación estándar. # Mediana (25, 75 percentil). Valores de p obtenidos mediante test de MacNemar para variables cualitativas, T para datos apareados para el peso y el test de Wilcoxon para el resto de variables continuas.

edad de gestación y con una supervivencia postnatal igual o superior al día de aparición de la ECN en el caso correspondiente y del mismo hospital. La edad de gestación se determinó por FUR o mediante los tests habituales de madurez⁽²¹⁻²³⁾. En el estudio de factores pronósticos se utilizó el total de casos (n=72).

Se estudiaron 26 variables de posible riesgo, previas a la aparición de la ECN, que se presentan en la tabla II y 17 variables eventualmente pronósticas de la evolución una vez detectada la enfermedad, resumidas en la tabla IV.

Las variables cualitativas se presentan en porcentajes. Las cuantitativas con distribución normal como medidas y desviación estándar y las asimétricas como mediana y percentiles 25 y 75. El análisis bivalente de los factores de riesgo para el estudio caso-control se realizó por el test de MacNemar en las variables cualitativas y por el test «t» para datos apareados para las cuantitativas si cumplían la normalidad o test de Wilcoxon en caso contrario. Las correlaciones se estudiaron con el test de Spearman. Las variables con un nivel de significación $p \leq 0,15$

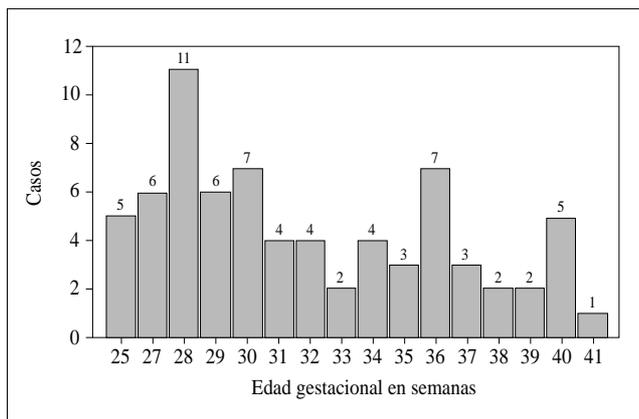


Figura 1. Número de casos de enterocolitis necrotizante según la edad gestacional.

y con plausibilidad clínica se introdujeron en un modelo de regresión logística condicional adecuado para el estudio de datos apareados. Se realizó un procedimiento de modelaje paso a paso valorando la introducción de las variables según la significación de la mejora de verosimilitud del modelo, explorándose las interacciones. Se han mantenido en las regresiones las variables significativas hasta un nivel de $p < 0,05$. En los resultados se presenta la estimación del coeficiente y la «odds ratio», con su intervalo de confianza y nivel de significación.

En los factores pronósticos el estudio bivariante se efectuó con el test X^2 (corrección de Yates) o Fisher para las cualitativas, Mann-Whitney o Kruskal-Wallis para las cuantitativas. Se ajustó una regresión logística con la misma estrategia de modelaje que en el anterior estudio, incluyéndose las variables con sentido biológico, aun cuando tuvieran una significación estadística límite.

La gestión de los datos se ha realizado con el paquete estadístico SPSSpc y las regresiones logísticas con el módulo LR del paquete BMDP.

Resultados

Se han identificado 72 casos de ECN (52% varones), cuyas características se resumen en la tabla I agrupados por grados⁽¹⁹⁻²⁰⁾. El 82% de los casos fueron pretérminos –peso medio en gramos, 1.386 ± 546 ; edad de gestación media en semanas cumplidas, 30 (28-33)– y el 18% fueron términos –peso medio, 2.853 ± 762 ; edad de gestación media, 39 (38-40)–, agrupándose como se indica en la figura 1. La ECN se inició el día 13º (8-23) en los pretérminos y el día 4º (2-5) en los términos, con una significativa correlación negativa entre la edad de gestación y el día de inicio ($r \geq 0,66$; $p < 0,001$). Excepto un niño a término y un pretérmino, todos los casos habían recibido alimentación previa a la aparición de la enfermedad. El 19,5% de los casos presentó un hemocultivo positivo al efectuar el diagnóstico de ECN: *E. coli* (n=3), enterococo (n=3), *Klebsiella-Enterobacter* (n=2), *E. epidermidis* (n=2), *Candida* (n=2), *E. aureus* (n=1); *Clostridium* (n=1). Recibieron algún tipo de tratamiento quirúrgico 24 casos (33,4%)

Tabla III Resultado de la regresión logística condicional para los factores de riesgo en pretérminos

Variable	β -coeficiente	Odds ratio	IC 95% OR	p
Sepsis	4,085	59,4	2,79-12,64	0,000
+ 20 cc/kg/día	2,210	9,12	0,98-85	0,015
Apneas	1,655	5,23	0,88-34,5	0,045
Ventilación	-	-	-	0,787

de los que 15 (62,5%) sobrevivieron. Fallecieron 15 niños (20,8%), de ellos 12 prematuros (20,3% de los pretérmino) a los 37 días (19-60) y tres maduros (23,1% de los términos) a los 3 días⁽²⁻⁸⁾.

Factores de riesgo

El análisis de los posibles factores de riesgo se ha realizado por separado para los 43 casos pretérmino y los 9 recién nacidos a término por ser presumible la diferencia en los factores predisponentes.

Recién nacidos pretérmino

La tabla II muestra el estudio comparativo entre los pretérminos afectados de ECN y los controles. Solamente la existencia de sepsis (cultivo positivo en 7 casos o clínica sugestiva con analítica definitoria), ventilación asistida y apneas, siempre previas a la aparición de la ECN, alcanzaron diferencias significativas. Los incrementos en la alimentación superiores a 20 cc/kg/día lograron el nivel de significación para su introducción en el análisis multivariante.

La tabla III resume los resultados de la regresión logística condicional. Se observa que la presencia de sepsis, apneas y el incremento de alimento superior a 20 cc/kg/día se mantienen significativos a un nivel de $p < 0,05$ para el test de X^2 de ratios de máxima verosimilitud. Por este motivo se han mantenido en el modelo a pesar de que los intervalos de confianza de las «odds ratios» son muy amplias y en algún caso incluyen la unidad debido con mucha probabilidad a la limitación en el tamaño de la muestra.

Recién nacidos a término

La comparación de los 9 recién nacidos a término con los controles no mostró diferencias significativas en los factores de riesgo, probablemente influido por la escasez de casos. No obstante, hay que destacar la existencia de antecedentes de sufrimiento fetal con Apgar inferior a 3 al minuto, hipotensión, ceterismo umbilical o exanguinotransfusión en una cuarta parte de los niños afectados de ECN.

Factores pronósticos

Como era de esperar, la mortalidad está directamente relacionada con el grado de ECN, siendo asimismo significativas las diferencias de tiempo transcurrido entre el inicio de la alimentación y el de la enterocolitis.

Tabla IV Comparación de los posibles factores pronósticos en la ECN

Factor pronóstico	Exitus (n = 15)	Sobreviven (n = 57)	p
Peso*	1.723 ± 882	1.632 ± 803	0,70
Edad gestación [#]	30 (27-36)	31 (28-36)	0,91
Hipotensión en ECN (%)	64,3	29,8	0,03
Sangre en heces (%)	71,4	89,5	0,09
Sepsis en ECN (%)	64,3	36,8	0,06
Asa fija (%)	64,3	83,9	0,10
Gas espacio porta (%)	28,6	3,5	0,01
Neumoperitoneo (%)	64,3	19,3	0,01
Episodios anóxicos (%)	53,8	29,8	0,09
Acidosis y bicarbonato (%)	83,3	33,3	0,00
Día inicio ECN [#]	8 (2-18)	10 (5-19)	0,30
Tiempo alimentación-inicio ECN [#]	120 (42-228)	232 (72-420)	0,05
Leucocitos [#]	12.070 (6.350-20.650)	1.200 (7.250-18.950)	0,92
Bandas [#]	6 (3-14)	7 (2-9)	0,55
B/N [#]	0,16 (0,06-0,65)	0,13 (0,05-0,2)	0,34
PCR [#]	30 (6-157)	34 (6-84)	0,87
Plaquetas [#]	200.000 (47.000-275.000)	182.000 (97.000-280.000)	0,48

* Media ± desviación estándar. [#] Mediana (percentiles 25-75). p: Obtenidas mediante X² en variables cualitativas, t Student para el peso y Mann-Whitney en el resto de variables.

La tabla IV compara las diferentes variables pronósticas en los casos que sobreviven y en los que fallecen. La tabla V resume el resultado de la regresión logística con las variables con $p \leq 0,15$ en el análisis bivalente. Solamente la acidosis que obliga a administrar bicarbonato y la aparición de neumoperitoneo mantienen su nivel pronóstico respecto a la supervivencia pero con un poder discriminante poco convincente: especificidad del 91%, sensibilidad del 42%, valor predictivo positivo 50% y negativo 87%.

Discusión

La importancia de la prematuridad en la etiología de la ECN es bien conocida^(1,6,7,24), pero los restantes factores de riesgo probablemente se modifican con la edad de gestación^(6,25). El estudio caso-control apareado efectuado puede minimizar estas diferencias al estar comparando siempre recién nacidos con la misma madurez. Al establecer los controles con niños del mismo hospital se suprime el sesgo que las diferencias de criterio podrían ocasionar y disminuye la heterogeneidad que inevitablemente aparece al comparar enfermos de diferentes centros. Sin embargo, la limitación en el tamaño de la muestra y el hecho de haber escogido un único control por cada caso ha restado potencia a la investigación de los hipotéticos factores de riesgo estudiados.

A pesar de existir una intensa actividad funcional intestinal en la vida intrauterina, con importante deglución de líquido amniótico, no se ha detectado ECN en el feto independientemente del estrés a que esté sometido⁽¹⁾. En consecuencia, la etiopatogenia de esta enfermedad tiene que estar relacionada con la interacción de factores extrauterinos.

La colonización intestinal probablemente es muy importan-

te pero no suficiente para desencadenar el proceso⁽²⁶⁾. La aparición de gas intramural requiere la fermentación bacteriana. En general, no existe neumatosis en las ECN que no han recibido alimentación⁽²⁷⁾, sugiriendo la necesidad de un sustrato lácteo para la acción de los gérmenes.

La posible relación de la asfixia con las lesiones intestinales se establece por la aparición de una isquemia mesentérica duradera que estimula la producción de citoquinas como la fosfolipasa A2 y el factor activador de plaquetas (PAF)⁽²⁸⁾. Su administración al animal de experimentación, por vía endovenosa o esplénica, ha permitido reproducir la necrosis de la mucosa intestinal similar a la que aparece en la ECN⁽²⁹⁾.

La alimentación previa presente en el 90% de los enfermos⁽¹⁾ actuará también elevando los niveles de PAF⁽³¹⁾. Su papel patogénico será presumiblemente menos preponderante en el futuro si se comienza con alimentación enteral mínima y se utilizan incrementos pequeños o concentraciones discretas⁽³⁰⁾. En los niños pretérmino, la existencia previa de una infección grave, la alimentación demasiado agresiva o la presencia de apneas que probablemente conduzcan a situaciones de anoxia son los únicos factores de riesgo que hemos detectado. Cada uno de ellos puede identificarse con uno de los componentes de la teoría multifactorial expuesta cuya coexistencia no es imprescindible. La búsqueda de factores pronósticos no ha podido encontrar relación entre la clínica y la analítica más frecuentemente descrita en la enfermedad y la supervivencia. Únicamente la existencia de acidosis metabólica severa y la aparición de neumoperitoneo se han relacionado directamente con la mala evolución. Su escasa capacidad discriminante pone de manifiesto nuestra incapacidad de identificar precozmente la evolución de la enfermedad.

Tabla V Resultado de la regresión logística para factores pronósticos

Variable	Beta-coeficiente	Odds ratio	IC 95% OR	p
Neumoperitoneo	1,706	5,51	1,25-24,2	0,02
Acidosis/bicarb.	2,152	8,60	1,56-47,4	0,01
Constante	-3,464			

Es presumible que la terapéutica futura vaya orientada a modificar la cascada inflamatoria. La debatida teoría multifactorial de la ECN debe entenderse como la existencia de diferentes situaciones que juntas o por separado son capaces de poner en marcha diversos mediadores inflamatorios que en definitiva serían la causa de la lesión intestinal. La demostración de que la estimulación de determinados enzimas como la PAF-acetil-hidrolasa (PAF-AH), mediante corticosteroides, protegen a las ratas de la aparición de la ECN tras la administración de PAF en la aorta descendente⁽³²⁾, explicaría el mecanismo del posible papel protector de los esteroides administrados a la madre preconizado por algunos autores⁽³³⁾. El posible beneficio de la leche humana en la prevención de la ECN, sería debido al papel preventivo que ejercería por su elevado nivel de PAF-AH⁽³⁴⁾. Son necesarios más estudios encaminados a demostrar la utilidad de la estimulación materna con esteroides y la alimentación enteral mínima de leche de la madre consecuentemente más rica en PAF-AH.

Bibliografía

- Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1984;**310**:1093-1103.
- Roback SA, Foker J, Frantz IF, Hunt CE, Engel RR, Leonard AS. Necrotizing Enterocolitis: an emergency entity in the regional intensive care facility. *Arch Surg* 1974;**109**:314-319.
- Kosloske AM, Papile LA, Burstein J. Indications for operations in acute necrotizing enterocolitis of the neonate. *Surgery* 1980;**87**:502-508.
- Koloske AM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 1994;**83**(Suppl 396):2-7.
- Gallart A. Enterocolitis necrotizante. En: Jiménez R, Figueras J, Botet F. Neonatología. Procedimientos diagnósticos y terapéuticos. 2ª ed. Ed. Espaxs. Barcelona, 1995; 567-573.
- Beeby PJ, Jeffery H. Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. *Arch Dis Child* 1992;**67**:432-435.
- Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;**21**(2):205-218.
- Holman RC, Stehr-Green JK, Zelasky MT. Necrotizing enterocolitis mortality in the United States. *Am J Publ Health* 1989;**79**:987-989.
- Kosloske AM, Ulrich JA. A bacteriologic basis for the clinical presentation of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1980;**15**:558-564.
- Frantz III ID, L'Heureux P, Engel RR, Hunt CE. Necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1975;**86**:259-263.
- Lawrence G, Bates J, Gaul A. Pathogenesis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet* 1982;**1**:137-139.
- Bargunó Bassols JM, Figueras Aloy J, Botet Mussons J, Fiménez González R. Factores etiopatogénicos de la enterocolitis necrotizante neonatal. *An Esp Pediatr* 1988;**29**:31-36.
- McCormack CJ, Emmens RW, Putnam TC. Evaluations of factores in high risk neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1987;**22**:488-491.
- Kroskup RW, Brown EG, Sweet AY. The relationship of feeding to necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 1974;**8**:383-384.
- Dykes Evelyn H. Prediction of outcome following necrotizing enterocolitis in a neonatal surgical unit. *J Pediatr Surg* 1985;**20**:3-5.
- Crikit D, Mastandrea J, West K. Necrotizing enterocolitis: Factors affecting mortality in 101 surgical cases. *Surgery* 1984;**96**:648-655.
- San Román Martínez L, Ferrer Lorente B, Ferrer Bautista AB, Langa Reyes N, Martínez Gil E, Romar Mico A. Índice predictivo de mortalidad en la enterocolitis necrotizante neonatal. *An Esp Pediatr* 1994;**41**:341-343.
- Díaz Martín JJ, Rodríguez Suárez J, Fernández González P, Cano A, Ramos Aparicio A, López Sastre JB. Factores relacionados con la mortalidad en la enterocolitis necrotizante. *Rev Esp Pediatr* 1994;**50**:514-518.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherson T. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decision based upon clinical staging. *Ann Surg* 1987;**187**:1-7.
- Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;**33**:179-201.
- Dubowitz LMS, Dubowitz V, Goldeberg G. Clinical assessment of gestational age in the newborn infants. *J Pediatr* 1970;**77**:1-10.
- Ballard JL, Novak KK, Driver MA. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr* 1979;**95**:769-774.
- Ballard JL, Khoury JC, Weding K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;**119**:417-423.
- MacKendrick W, Caplan M. Necrotizing Enterocolitis: New thoughts about pathogenesis and potential treatment. *Pediatr Clin N Amer* 1993;**40**:1047-1059.
- Wilson R, Kanto WP, McCarthy BJ, Feldman RA. Age at onset of necrotizing enterocolitis: Risk factors in small infants. *Am J Dis Child* 1982;**136**:814-816.
- La Gamma EF, Browne LE. Feeding practices for infants weighing less than 1500 G at birth and the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;**21**(2):271-306.
- Ballance WA, Dahms BB, Shenker N, Kliegman RM. Pathology of neonatal necrotizing enterocolitis: A ten-year experience. *J Pediatr* 1990;**117**(Suppl 1):S6-S13.
- Caplan MS, MacKendrick W. Inflammatory mediators and intestinal injury. *Clin Perinatol* 1994;**21**(2):235-246.
- Caplan MS, Hsueh W. Necrotizing enterocolitis: Role of platelet activating factor, endotoxin and tumor necrosis factor. *J Pediatr* 1990;**117**(Suppl 1):S47-S51.
- Spritzer R, Koolen AMP, Baerts W, Fetter WPF, Lafeber HN, Saver PJJ. A prolonged decline in the incidence of necrotizing enterocolitis after the introduction of a cautious feeding regimen. *Acta Paediatr Scand* 1988;**77**:909-911.
- MacKendrick W, Hill N, Huesh W, Caplan M. Increase in plasma platelet activating factor levels in enterally fed preterm infants. *Biol Neonate* 1993;**64**:89-95.
- Furukawa M, Lee EL, Johnston JM. Platelet-Activating Factor-induced ischemic bowel necrosis: The effect of Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase. *Pediatr Res* 1993;**34**:237-241.
- Halac E, Halac J, Bégué EF, Casañas JM, Indiveri DR, Petit JF, Figueroa MJ, Olmas JM, Rodríguez LA, Obregón RJ, Martínez MV, Grinblat DA, Vilarrodona HO. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. *J Pediatr* 1990;**117**:132-138.
- Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet* 1990;**336**:1519-1523.