

GUIAS DE BUENAS PRACTICAS CLINICAS

Enterocolitis necrosante.

Necrotizing enterocolitis

Dr. Guillermo Bauzá López¹, Dr.C. Rafael Trinchet Soler², Dra. Natividad Lahaba Liqui³, Dr. Leandro Salcedo Frómeta³, Dra. Norma Carmenate González⁴, Dr. Juan Daniel Rodríguez Alarcón³.

¹ Especialista de I Grado en Cirugía Pediátrica. Profesor Asistente. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Pediátrico Provincial "Hermanos Cordobés", Manzanillo, Granma.² Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Cirugía Pediátrica. Profesor Auxiliar de Pediatría. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Pediátrico Provincial "Octavio de la Concepción y la Pedraja", Holguín.³ Especialista de I Grado en Cirugía Pediátrica. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Pediátrico Provincial "Hermanos Cordobés", Manzanillo, Granma.⁴ Especialista de I Grado en Cirugía General. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Pediátrico Provincial "Hermanos Cordobés", Manzanillo, Granma.

RESUMEN

La enterocolitis necrosante constituye la emergencia gastrointestinal más frecuente y devastadora del recién nacido, afecta especialmente a los pretérminos y a los de bajo peso al nacer (< 1500 g) durante las dos primeras semanas de vida, que por algún motivo han sufrido episodios de anoxia durante el parto o poco después y en los que habitualmente se ha iniciado la alimentación oral. Puede verse en lactantes pequeños, en especial en los menores de tres meses y asociado a cuadros de diarrea. Se reportan entre 15 y 75 casos por cada 1000 admisiones en una unidad de cuidados intensivos neonatales. La mortalidad varía de 10 a 40 %, mayor en grupos de alto riesgo y supera la mortalidad quirúrgica de todas las anomalías congénitas del tracto digestivo combinadas. Se presenta la Guía de Buenas Prácticas Clínicas para Enterocolitis Necrosante, aprobada por consenso en el 2º Taller Nacional de Buenas Prácticas Clínicas en Cirugía Pediátrica (Manzanillo, 31 de septiembre al 3 de octubre del 2002).

Palabras Clave: Enterocolitis Necrotizante; Recién Nacido; Enfermedades Gastrointestinales; Urgencias Médicas

ABSTRACT

Necrosantizing enterocolitis constitutes the most frequent and devastator gastrointestinal emergency in

newborn patients, affecting especially premature patients and those with low weight (< 1500 g) during the two first weeks of life, that by some motive have suffered episodes of anoxia during the labor or shortly after and in which habitually the oral diet has been initiated. It can be seen in small infants, especially in the less than 3 months and associated to diarrhea. It is reported between 15 and 75 cases by each 1000 admissions in a unit of neonatal intensive cares. The mortality varies from 10 to 40%, greater in groups of high risk and is greater than the surgical mortality of all the congenital anomalies of the digestive tract combined. We presented the Good Clinical Practices Guideline for Necrotizing enterocolitis, approved by consensus in the 2nd National Good Clinical Practices Workshop in Pediatric Surgery (Manzanillo, Cuba, September 31 - October 3, 2002).

Key Words: Enterocolitis Necrotizing; Infant Newborn; Gastrointestinal Diseases; Emergencies

DESARROLLO

CONCEPTO

La enterocolitis necrosante (ECN) es la inflamación aguda necrosante del intestino. Constituye la emergencia gastrointestinal más frecuente y devastadora del recién nacido (RN), afecta especialmente a los pretérminos y los de bajo peso al

Recibido: 11 de septiembre de 2005

Aprobado: 15 de noviembre de 2005

Correspondencia:

Dr. Guillermo Bauzá López

Servicio de Cirugía Pediátrica.

Hospital Pediátrico Provincial "Hermanos Cordobés", Manzanillo, Granma.

nacer (< 1500 g) durante las dos primeras semanas de vida, que por algún motivo han sufrido episodios de anoxia durante el parto o poco después y en los que habitualmente se ha iniciado la alimentación oral. Puede verse en lactantes pequeños, en especial en los menores de tres meses y asociado a cuadros de diarrea.

FORMAS EPIDEMIOLÓGICAS

- Casos aislados (aparición esporádica).
- Epidémica.

INCIDENCIA

Se reporta entre 15 y 75 casos por cada 1000 admisiones en una unidad de cuidados intensivos neonatales.

MORTALIDAD

Varía desde un 10 hasta un 40 % pudiendo ser mayor en grupos de alto riesgo y supera la mortalidad quirúrgica de todas las anomalías congénitas del tracto digestivo combinadas, independientemente del comienzo temprano o tardío de los síntomas.

FACTORES PREDISONENTES

1. Hipoxia prenatal, perinatal o posnatal.
2. Prematuridad.
3. Bajo peso.
4. Neonatos pequeños para su edad gestacional.
5. Síndrome de insuficiencia respiratoria.
6. Enfermedades cardiovasculares congénitas.
7. Inicio de la alimentación y en particular la lactancia no materna y fórmulas hiperosmolares.
8. Exanguíneo-transfusión.
9. Infección bacteriana materna o neonatal.
10. Sufrimiento fetal, apgar bajo, necesidad de resucitación.
11. Cateterismo umbilical.
12. Colestasis.
13. Afecciones quirúrgicas, fundamentalmente aquellas que se presentan como oclusiones intestinales, y los defectos de la pared abdominal.
14. Medicamentos como las xantinas, prostaglandinas, indometacina, vitamina E.
15. Enfermedades diarreicas agudas.
16. Hemoconcentración.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El típico paciente con ECN es el recién nacido (RN) de 28 a 32 semanas de gestación y menos de 1500 g de peso, apgar menor de 6 al minuto de vida y reanimación por anoxia al nacer, que pudo necesitar ventilación mecánica, habiendo experimentado episodios de bradicardia, hipotensión y acidosis metabólica. Una vez estabilizado el neonato e iniciada la alimentación oral trans-pilórica pueden aparecer episodios de apnea, bradicardia, inestabilidad térmica, distensión abdominal y pérdida de sangre en las heces, aspirándose

abundante restos del estómago.

La edad media del neonato en el momento del diagnóstico de ECN está entre el 5º y el 10º día de vida; sin embargo, el rango es tan amplio que puede aparecer desde el 1º a los 40 días de vida o más.

Sintomatología inespecífica

1. Inestabilidad térmica.
2. Letargia.
3. Irritabilidad.
4. Rechazo del alimento.
5. Signos de hipoglucemia.
6. Signos de sepsis (en alguna ocasión sepsis fulminante por clostridium).
7. Convulsiones.
8. Hemorragia cerebral.
9. Coagulación intravascular diseminada (CID).

Síntomas y signos abdominales

1. Distensión abdominal (70 %). Abdomen tenso, rígido y doloroso. Puede palparse una masa dolorosa (plastrón). Piel del abdomen enrojecida, brillante y edematosa indica peritonitis por necrosis o perforación intestinal. Una hemorragia peritoneal puede dar al abdomen un color purpúreo.
2. Diarrea.
3. Vómitos.
4. Retención gástrica.
5. Hemorragia gastrointestinal, desde sangrado masivo a sangre oculta en heces fecales.

Aunque existe la llamada forma fulminante lo más frecuente es que aunque rápidamente, los síntomas y signos vayan apareciendo progresivamente.

COMPLEMENTARIOS

1. Hematología y química sanguínea.
 - 1.1. Leucograma con marcada leucocitosis o, de peor pronóstico, severa leucopenia. El conteo absoluto de neutrófilos puede estar por debajo de 1500/mm³.
 - 1.2. Coagulograma con trombocitopenia severa. La caída de las plaquetas es el primer signo de inestabilidad humoral y se relaciona frecuentemente con sepsis a gram negativos.
 - 1.3. Gasometría e Ionograma: se presenta con frecuencia acidosis metabólica refractaria al tratamiento con difícil control electrolítico, principalmente hiperpotasemia e hiponatremia.
 - 1.4. Proteína C reactiva elevada.
2. Microbiológicos.
 - 2.1. Tinción de Gram en heces fecales: positivo de bacterias gram negativas.
 - 2.2. Hemocultivo positivo: entre un 30 y 35 % de los cultivos resultan positivos a gérmenes como *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. mirabilis*,

Pseudomona aeruginosa, Clostridium perfringens y Estafilococcus aureus.

3. Estudios imageneológicos.
 - 3.1. Es fundamental el estudio del abdomen simple en sus tres vistas. En casos graves usar la vista de Popell buscando perforación intestinal. Sirve para el seguimiento evolutivo del paciente.
 - 3.1.1. Distensión de asas. Es el signo radiológico más precoz y frecuente en la ECN. Muchas veces la distensión generalizada precede el cuadro clínico en varias horas.
 - 3.1.2. Neumatosis intestinal. Este signo es, en presencia de un cuadro clínico bien definido, patognomónico de la enfermedad. Puede haber neumatosis sin ECN o puede estar ausente en más del 14 % de los casos incluso en la forma más avanzada.
 - 3.1.3. Gas en el sistema portal (en estadios avanzados, de mal pronóstico). Es más frecuente en casos de panenterocolitis (61%) y en RN prematuros.
 - 3.1.4. Neumoperitoneo (30 %) como expresión de perforación intestinal.
 - 3.1.5. Signos de peritonitis. Borramiento de las líneas preperitoneales y del psoas, ensanchamiento de los espacios interasas y opacidad de los flancos por presencia de líquido intraperitoneal.
 - 3.1.6. Signo del asa fija. Una o varias asas intestinales dilatadas permanecen en la misma posición y con igual configuración durante 24 a 36 horas, representan un segmento intestinal con altas posibilidades de desarrollar necrosis.
 - 3.2. Ecografía. Para detectar colecciones líquidas dentro de la cavidad abdominal, en especial la hiperecogenicidad perivesical. También en la identificación del intestino necrótico y gas en la vena porta. Es útil en el seguimiento de estos pacientes.
4. Otros procedimientos diagnósticos: dosificación del hidrógeno espirado, dosificación en orina de d-lactasa, dosificaciones de tromboxane en orina, pruebas de absorción de los carbohidratos, medición de presiones intraluminales, entre otras.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico está basado en datos clínicos, radiológicos y exploratorios; solamente la cirugía y la necropsia pueden confirmarlo. Un paciente es sospechoso de padecer ECN cuando dos o más de los siguientes criterios están presentes:

1. Distensión abdominal persistente, descartada otra causa.
2. Hemorragia macroscópica en heces.
3. Retención gástrica biliosa o vómitos.

4. Masa palpable dolorosa y edema de pared abdominal.

Se establece el diagnóstico definitivo de ECN cuando a un factor clínico anterior se asocia a alguno de los factores siguientes:

1. Neumatosis intestinal.
2. Neumoperitoneo.
3. Presencia de aire en sistema portal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1. Vólvulo del intestino medio del recién nacido.
2. Neumatosis intestinal no relacionadas con ECN:
 - 2.1. En dilatación prolongada y severa del intestino por obstrucción intestinal.
 - 2.2. En síndromes de distrés respiratorio.
 - 2.3. El síndrome de leche espesa que puede semejar a la neumatosis.
 - 2.4. Neumatosis idiopática.
3. Neumoperitoneo:
 - 3.1. Perforación en obstrucciones congénitas (puede ocurrir intraútero con micro calcificaciones). Ejemplos: íleo meconial, atresia, enfermedad de Hirschsprung, vólvulo intestinal.
 - 3.2. Neumoperitoneo y neumomediastino por distrés respiratorio.
 - 3.3. Neumoperitoneo por perforación digestiva espontánea del recién nacido.
 - 3.4. Neumoperitoneo por perforación iatrogénica.

TRATAMIENTO

Profiláctico

4. Identificación, seguimiento clínico y radiológico estrecho de los pacientes de riesgo.
5. Uso de madurantes intestinales en los casos de riesgo (glucocorticoides).
6. Lactancia materna.
7. Mejoramiento del estado intestinal con inmunoglobulinas.
8. Estricto control epidemiológico en las unidades neonatales.

Tratamiento específico no quirúrgico

1. Suspensión de la alimentación oral y descompresión nasogástrica.
2. Alimentación parenteral.
3. Estricto control hidroelectrolítico.
4. Antibióticos de amplio espectro vía parenteral (la mayoría de los regímenes combina la penicilina, un aminoglucósido y un antianaerobio).
5. Antibióticos vía oral: aminoglucósidos al triple de la dosis parenteral.
6. Oxigenación adecuada y si es necesario ventilación mecánica.
7. Tratamiento dopaminico en casos de choque.

8. Expansores plasmáticos en caso de choque: Dextrán 40, 10 ml/kg/dosis cada 6 horas. Uso de plasma.
9. Mantener niveles de hemoglobina adecuados.
10. Control de la diuresis. Con frecuencia pueden desarrollar síndrome de excreción inadecuada de hormona antidiurética, en cuyo caso se requiere el uso de diuréticos como la furosemida.
11. Medidas de cuidados y sostén de un paciente grave.
12. Seguimiento clínico seriado: examen físico, radiografía abdominal, conteo de leucocitos y plaquetas y estudio hemogasométrico cada 6 u 8 horas.

Tratamiento quirúrgico

1. Indicación absoluta.
 - 1.1. Perforación intestinal (neumoperitoneo). Requiere de una laparotomía y actuar en consecuencia de los hallazgos. Algunos autores reconocen también a la presencia de gangrena intestinal demostrada con una paracentesis positiva como indicación absoluta de tratamiento quirúrgico.
2. Indicaciones relativas.
 - 2.1. Deterioro clínico a pesar de un tratamiento médico adecuado. La definición de deterioro clínico incluye acidosis metabólica persistente, trombocitopenia, leucopenia o leucocitosis, oliguria e inestabilidad ventilatoria que requiera intubación).
 - 2.2. Gas en la vena porta.
 - 2.3. Eritema de la pared abdominal.
 - 2.4. Masa abdominal palpable.
 - 2.5. Signo del asa fija.

Técnica quirúrgica

1. Una vez controlado el choque séptico y mejorado el estado clínico general (hipertermia, hipoxemia, anemia, acidosis, trombocitopenia, PaO₂ y StO₂), se traslada al quirófano debidamente calentado.
2. Laparotomía transversa supraumbilical. Se toman muestra para cultivo. Los casos más favorables solo tienen un segmento intestinal afectado, con placas de necrosis o perforado que suele ser el ileon terminal o el ileon y colon ascendente, o quizá el colon transverso y descendente. En estos casos se debe reseca el segmento afectado (observando que el resto del intestino está sano) y abocar los extremos sanos y unidos a la piel, en forma de ileostomía, ileo-colostomía, colostomía o ileo-sigmoidostomía. Evitar las anastomosis y si el cirujano decidiera realizarlas en los extremos sanos, debe estar preparado para reexplorar el abdomen ante cualquier eventualidad. La revisión o segunda mirada es un proceder útil en esta afección en especial para no hacer resecciones masivas y comprobar la viabilidad de segmentos de dudosa vitalidad.
3. Las enterostomías se cerrarán a los tres meses

después de la intervención (quizá sea necesario cerrarlas precozmente por abundantes pérdidas), una vez descartada la existencia de estenosis secundarias.

4. Cuando existe todo o casi todo el intestino afectado con placas de necrosis o perforaciones, hay que evitar las resecciones para no dejar un intestino corto definitivo; o quizá, realizar una segunda observación quirúrgica 24 a 48 horas después.

ECN en el neonato de muy bajo peso (< 1250 g)

1. Dejar drenaje abdominal (DA) en cuadrante inferior derecho y observar si existe mejoría, para realizar intervención quirúrgica 24 – 48 horas después (aproximadamente un 50 % de estos niños curan).
2. El drenaje será insertado por el cirujano bajo anestesia local y todas las condiciones de asepsia, a través de una incisión en el cuadrante inferior derecho o izquierdo. Se expone la cavidad peritoneal bajo visión directa y se coloca un drenaje de "Penrouse" de ¼ de pulgada de ancho. No irrigar. Si se saliera el drenaje, se colocará otro por la misma incisión. Se reevalúa al paciente cada 12 horas.

Seguimiento

1. Mejoramiento clínico o estabilidad: continuarán con DA. Se retirará si pasan dos días sin descargas de fluidos o si aparece una fistula fecal.
2. Deterioro: requiere laparotomía. El criterio de deterioro se basa en la clínica según el juicio clínico del cirujano. Los parámetros clínicos que inclinarán a la laparotomía son:
 - 2.1. Aumento de la distensión abdominal o alteración de la coloración abdominal.
 - 2.2. Neumoperitoneo persistente o en aumento.
 - 2.3. Masa palpable.
 - 2.4. Signos de obstrucción persistentes.
 - 2.5. No pasaje de heces.
 - 2.6. Inestabilidad hemodinámica.

CUIDADOS INTENSIVOS POSOPERATORIOS

1. Ingreso en cuidados intensivos. Es de suma importancia para el tratamiento del shock o sepsis existentes; mantenimiento de ventilación mecánica, control del gasto cardíaco y la función renal o la necesidad de colaboración del cirujano por la posible necesidad de reintervención, en caso de perforación o dehiscencia anastomótica.
2. Vigilancia de los estomas por si apareciera necrosis en el posoperatorio inmediato. O la vigilancia de la herida quirúrgica por si drenara líquido fecaloideo.
3. Si en el posoperatorio existiera edema y secreciones de la vía aérea, el trabajo respiratorio estaría aumentado y precisaría tratamiento intensivo adecuado.
4. El shock, la hipovolemia y el balance hidroelectrolítico han sido corregidos y si aún así, persistiera mala perfusión, debería centrarse la atención en el corazón

y gasto cardíaco.

5. La monitorización cardíaca y respiratoria, PaO₂, temperatura, diuresis, presión venosa central y arterial, así como la osmolaridad sérica, hematocrito, proteínas totales, sodio, potasio y nitrógeno ureico: son guías adecuadas para una buena administración de líquidos y electrolitos.
6. La sepsis es el principal problema posoperatorio de los pacientes con ECN y probablemente la causa de la mayor mortalidad. El fallo ventilatorio progresivo, deterioro de función renal, hemorragia generalizada, trombocitopenia severa o agranulocitopenia y la CID, son sin dudas manifestaciones de sepsis, que es necesario tratar enérgicamente.

Otras medidas

1. Alimentación parenteral central a largo plazo.
2. Momento adecuado del inicio de la alimentación oral (como mínimo 2 semanas después de la operación).
3. Tratamiento del síndrome de intestino corto.

Complicaciones de la intervención quirúrgica

1. Síndrome de intestino corto.
2. Estenosis intestinales.
3. Anemia por déficit de vitamina B12.
4. Colelitiasis.
5. Recidiva: se presentan en un 3-5 % de los casos.
6. Quistes o pseudoquistes intestinales.
7. Fístulas entéricas internas o externas.
8. Desnutrición.

Bibliografía

1. Badowicz B. NEC--neonatal necrotising enterocolitis--methods of treatment and outcome: a comparative analysis of Scottish (Glasgow) and Polish (Western Pomerania) cases. *Ann Acad Med Stetin*. 2000;46:137-49.
2. Bashiri A, Zmora E, Sheiner E, Hershkovitz R, Shoham-Vardi I, Mazor M. Maternal hypertensive disorders are an independent risk factor for the development of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Fetal Diagn Ther*. 2003;18(6):404-7.
3. Buch NA, Ahmad SM, Ali SW, Hassan HM. An epidemiological study of neonatal necrotizing enterocolitis. *Saudi Med J*. 2001;22(3):231-7.
4. Claud EC, Walker WA. Hypothesis: inappropriate colonization of the premature intestine can cause neonatal necrotizing enterocolitis. *FASEB J*. 2001;15(8):1398-403.
5. Cunat V, Stranak Z, Rygl M, Melichar J, Miletin J, Pycha K. Are there any new procedures for treating necrotising enterocolitis in neonates with very low birth weight? *Ceska Gynekol*. 2004;69 Suppl 1:121-6.
6. Duffy LC, Zielezny MA, Carrion V, Griffiths E, Dryja D, Hilty M, Cummings J, Morin F. Bacterial toxins and enteral feeding of premature infants at risk for necrotizing enterocolitis. *Adv Exp Med Biol*. 2001;501:519-27.
7. Dvorak B, Halpern MD, Holubec H, Dvorakova K, Dominguez JA, Williams CS, Meza YG, Kozakova H, McCuskey RS. Maternal milk reduces severity of necrotizing enterocolitis and increases intestinal IL-10 in a neonatal rat model. *Pediatr Res*. 2003 ;53(3):426-33.
8. Ehrlich PF, Sato TT, Short BL, Hartman GE. Related Articles, Outcome of perforated necrotizing enterocolitis in the very low-birth weight neonate may be independent of the type of surgical treatment. *Am Surg*. 2001;67(8):752-6.
9. Ewer AK. Role of platelet-activating factor in the pathophysiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr Suppl*. 2002;91(437):2-5.
10. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A, et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US. *Radiology*. 2005;235(2):587-94.
11. Foster J, Cole M. Oral immunoglobulin for preventing necrotizing enterocolitis in preterm and low birth-weight neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(3):CD001816. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD001816.
12. Fujii AM, Brown E, Mirochnick M, O'Brien S, Kaufman G. Neonatal necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in extremely premature infants receiving early indomethacin treatment for patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 2002;22(7):535-40.
13. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatol*. 2003;23(4):278-85.
14. Halpern MD, Holubec H, Domínguez JA, Williams CS, Meza YG, McWilliam DL, et al. Up-regulation of IL-18 and IL-12 in the ileum of neonatal rats with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res*. 2002;51(6):733-9.
15. Horton KK. Related Articles, Pathophysiology and current management of necrotizing enterocolitis. *Neonatal Netw*. 2005;24(1):37-46.
16. Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol*. 2003;6(1):6-23.

17. Kenton AB, O'Donovan D, Cass DL, Helmrath MA, Smith EO, Fernandes CJ, et al. Severe thrombocytopenia predicts outcome in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2005 ;25(1):14-20.
18. Krediet TG, van Lelyveld N, Vijlbrief DC, Brouwers HA, Kramer WL, Fleeer A, et al. Microbiological factors associated with neonatal necrotizing enterocolitis: protective effect of early antibiotic treatment. *Acta Paediatr.* 2003;92(10):1180-2.
19. Lee JS, Polin RA. Related Articles, Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol.* 2003;8(6):449-59.
20. Loh M, Osborn DA, Lui K. NSW Neonatal Intensive Care Unit Study (NICUS) group. Outcome of very premature infants with necrotising enterocolitis cared for in centres with or without on site surgical facilities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2001 ;85(2):F114-8.
21. Luig M, Lui K. NSW & ACT NICUS Group. Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part I: Changing regional trends in extremely preterm infants over 14 years. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(4):169-73.
22. Luig M, Lui K; NSW & ACT NICUS Group. Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Paediatr Child Health.* 2005;41(4):174-9.
23. McElhinney DB, Hedrick HL, Bush DM, Pereira GR, Stafford PW, Gaynor JW, et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics.* 2000 ;106(5):1080-7.
24. Nadler EP, Stanford A, Zhang XR, Schall LC, Alber SM, Watkins SC, et al. Intestinal cytokine gene expression in infants with acute necrotizing enterocolitis: interleukin-11 mRNA expression inversely correlates with extent of disease. *J Pediatr Surg.* 2001 ;36(8):1122-9.
25. O'Donovan DJ, Baetiong A, Adams K, Chen A, Smith EO, Adams JM, et al. Necrotizing enterocolitis and gastrointestinal complications after indomethacin therapy and surgical ligation in premature infants with patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2003;23(4):286-90.
26. Okuyama H, Kubota A, Oue T, Kuroda S, Ikegami R, Kamiyama M. A comparison of the clinical presentation and outcome of focal intestinal perforation and necrotizing enterocolitis in very-low-birth-weight neonates. *Pediatr Surg Int.* 2002 ;18(8):704-6.
27. Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, Sexton N, Miller KA, Sharp RJ, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg.* 2003;38(7):1039-42.
28. Pellegrini M, Lagrasta N, Garcia Garcia C, Campos Serna J, Zicari E, Marzocca G. Neonatal necrotizing enterocolitis: a focus on. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2002;6(1):19-25.
29. Tarrado X, Castanon M, Thio M, Valderas JM, Garcia Aparicio L, Morales L. Comparative study between isolated intestinal perforation and necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2005;15(2):88-94.
30. The Canadian Neonatal Network. Variations in Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Canadian Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 ;39(4):366-372.
31. Treszl A, Heninger E, Kalman A, Schuler A, Tulassay T, Vasarhelyi B. Lower prevalence of IL-4 receptor alpha-chain gene G variant in very-low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2003;38(9):1374-8.
32. Treszl A, Kocsis I, Szathmari M, Schuler A, Tulassay T, Vasarhelyi B. Genetic variants of the tumour necrosis factor-alpha promoter gene do not influence the development of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr.* 2001;90(10):1182-5.
33. Treszl A, Tulassay T, Vasarhelyi B. Genetic basis for necrotizing enterocolitis - risk factors and their relations to genetic polymorphisms. *Front Biosci.* 2006;11:570-80.
34. Upperman JS, Potoka D, Grishin A, Hackam D, Zamora R, Ford HR. Mechanisms of nitric oxide-mediated intestinal barrier failure in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* 2005 ;14(3):159-66.
35. Vasarhelyi B, Toth-Heyn P, Treszl A, Tulassay T. Genetic polymorphisms and risk for acute renal failure in preterm neonates. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(2):132-5.
36. Vieten D, Corfield A, Carroll D, Ramani P, Spicer R. Impaired mucosal regeneration in neonatal necrotising enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2005 ;21(3):153-60.
37. Wiswell TE, Robertson CF, Jones TA, Tuttle DJ. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. A case-control study. *Am J Dis Child.* 1988;142(5):532-5.
38. Wu CH, Tsao PN, Chou HC, Tang JR, Chan WK, Tsou KI. Necrotizing enterocolitis complicated with perforation in extremely low birth-weight premature infants. *Acta Paediatr Taiwan.* 2002 ;43(3):127-32.
39. Yeh TC, Chang JH, Kao HA, Hsu CH, Hung HY, Peng CC. Necrotizing enterocolitis in infants: clinical outcome and influence on growth and neurodevelopment. *J Formos Med Assoc.* 2004 ;103(10):761-6.