

Factores perinatales de riesgo asociados a enterocolitis necrótica

Daniel Winocur¹; Carlos Garbagnati¹; José M. Ceriani¹

Perinatal risk factors for necrotizing enterocolitis

Several perinatal risk factors have been associated to necrotizing enterocolitis (NEC) in newborn infants but in spite of several investigations its etiology remains unknown. Some of the events related to the development of the disease in patients of our neonatal intensive care unit are hereby described. Forty infants which necrotizing enterocolitis were observed along a five year period (1989-1994). A case-control study with all of them was performed by comparison of their medical records (NEC) with those of two control infants matched for gestational age, that stayed in the same intensive care unit free of the disease (control group, n: 76). Mean gestational age and birth weight were similar in both groups. NEC patients showed a significantly higher incidence of neonatal hypothermia ($p < 0.005$), patent ductus arteriosus ($p < 0.05$), proven sepsis ($p < 0.0005$) and umbilical artery catheter ($p < 0.05$). A logistic analysis model showed that only hypothermia ($p < 0.02$, OR: 3.1, IC 95%, 1.3-6, 90) and sepsis ($p < 0.005$, OR: 4.9, IC 95%, 2-12) were independent variables. No significant differences resulted in the other variables. In neonates younger than 30 weeks enteral feedings were begun earlier in control babies than in those infants who subsequently developed NEC (mean values: 80 h vs 132 h, $p < 0.02$). Larger feeding volumes at diagnosis were related to more severe disease (mean 126.5 ml/day to grade 3 NEC vs 65 ml/day to NEC grades 1 and 2; $p < 0.02$). Mortality was higher among NEC patients (42.5% vs 25%) this difference was not however statistically significant ($\chi^2 = 3.75$). Only hypothermia at the time of admission to the neonatal intensive care unit and proven sepsis were independent variables significantly associated with NEC. In the very premature infant, a lower frequency of NEC resulted from a minimal and early feeding.

Key words: necrotizing enterocolitis, risk factors, enteral nutrition, hypothermia, prematurity, sepsis.

La enterocolitis necrótica (ECN) es una enfermedad habitualmente severa, que pone en riesgo la vida de los recién nacidos internados en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). A pesar de los numerosos estudios realizados, su etiopatogenia es desconocida y los factores de riesgo relacionados con su aparición continúan siendo de difícil apreciación¹. Estudios epidemiológicos han coincidido principalmente en dos variables asociadas con ECN: prematuridad y alimentación enteral. Cuando se intentó identificar otros factores de riesgo como sufrimiento fetal agudo, bajo puntaje de Apgar, rotura prematura de membranas, hipotermia neonatal, enfermedad de membrana hialina,

ductus arteriosus persistente (DAP), sepsis, uso de catéteres umbilicales, policitemia y exanguinotransfusión, los resultados fueron controvertidos, aunque en general varios estudios coinciden en que estas situaciones incrementan la posibilidad de padecer ECN². Con el objeto de identificar los factores de riesgo relacionados con la aparición de enterocolitis en la UCIN de nuestro hospital, hemos realizado un estudio retrospectivo de caso y control.

Material y Método

En el período comprendido entre enero de 1989 y diciembre de 1994 hubo 40 recién nacidos que presentaron ECN y fueron internados en la UCIN del Hospital Italiano de Buenos Aires. Todos se incluyeron en este estudio. El diagnóstico de ECN se realizó ante hechos clínicos generales: inestabilidad térmica, apnea, bradicardia e hipotensión; signos abdominales: distensión, ausencia de ruidos hidroaéreos, residuo bilioso, sangre en materia fecal, dolor

1. Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

Presentado como resumen en el 5º Congreso Argentino de Perinatología. Buenos Aires, 12 al 15 de junio de 1995.

a la palpación y cambio de color e inflamación de la pared abdominal; imágenes radiológicas anormales: ileo, neumatosis intestinal, portograma aéreo y neumoperitoneo; hallazgos anatomopatológicos característicos de la enfermedad. El grado de severidad fue determinado según los criterios de Bell y cols.³

El grupo control fue integrado por los dos neonatos de similar edad gestacional (\pm una semana) nacidos después del caso índice, internados en la misma UCIN y que no presentaron ECN. Los criterios de exclusión de los recién nacidos del grupo control fueron el fallecimiento a una edad menor que la del inicio de la enfermedad del caso índice y la presencia de enfermedad gastrointestinal congénita o adquirida. Se incluyeron 80 controles, pero luego se excluyeron 4 al no disponerse de todos los datos, por lo que el total de controles fue de 76. La edad gestacional fue determinada por la fecha de última menstruación o el puntaje de Capurro y cols.⁴, cuando el dato menstrual era incierto. El bajo peso al nacer en relación a la edad gestacional (BPEG) fue definido como peso por debajo del percentil 3 según las tablas de Lejarraga y cols.⁵. Para considerar hipotermia se tuvo en cuenta una temperatura cutánea inferior a 35,9 grados en el momento de ingreso a la UCIN. Rotura prolongada de membranas se definió como la rotura de la bolsa 24 horas antes del nacimiento. El diagnóstico de ductus arteriosus persistente se realizó por la presencia de signos clínicos: precordio activo, pulsos amplios, soplo sistólico, desmejoramiento del estado general y aumento de los requerimientos de oxígeno. En los casos en que hubo dudas se efectuó ecocardiograma Doppler. Policitemia se definió como hematocrito venoso central igual o mayor a 65%. Se consideró sepsis confirmada cuando el hemocultivo o el líquido cefalorraquídeo mostraron desarrollo bacteriano. Se evaluaron algunas variables relacionadas con la alimentación gástrica: tipo de leche recibido (humana exclusiva o fórmula exclusiva o mixta), las horas de vida al inicio de la alimentación y el volumen máximo de leche alcanzado antes del inicio de la enfermedad.

En el análisis estadístico de los resultados se utilizó prueba de chi cuadrado para el análisis de las variables discretas y la prueba de Student en el de las variables continuas. Para evaluar el grado de independencia de las variables que, en forma estadísticamente significativa, se relacionaron con mayor incidencia de ECN, se realizó un modelo de regresión logística (Logit). Para comparar las medianas se utilizó la prueba de la mediana.

Resultados

Todos los recién nacidos con ECN presentaron un diagnóstico definido con los signos clínicos, abdominales y radiológicos descriptos. En el período de estudio se internaron 2 120 recién nacidos en la unidad, por lo que la incidencia de la enfermedad fue 1,9%. La frecuencia fue mayor durante los meses de otoño y primavera. En 78% de los recién nacidos con ECN la edad gestacional (EG) era menor a 37 semanas. El peso al nacer de los casos era $1\ 585 \pm 826$ g y la

EG $31,6 \pm 4,8$ semanas. Las características de la población fueron similares a las del grupo control (tabla 1). La mediana de la edad al inicio de la enfermedad fue seis días, detectándose la misma durante la primera semana de vida en 60% de los niños y en la segunda y tercera semanas de vida en los 40% restantes. Las variables que, estudiadas en ambos grupos, mostraron diferencias significativas en su asociación con ECN fueron: hipotermia neonatal al ingreso a la UCIN, conducto arterioso persistente, sepsis confirmada y catéter arterial umbilical (tabla 2). Sin embargo, cuando se sometieron estas cuatro variables a un modelo de regresión logística, sólo sepsis e hipotermia neonatal mantuvieron su significancia: $p < 0,005$ y $p < 0,02$ respectivamente (tabla 2). Los gérmenes aislados en el hemocultivo de los 16 pacientes con ECN y sepsis fueron nueve gram negativos aerobios (*Escherichia coli* (n = 4); *Pseudomonas aeruginosa* (n = 2); *Klebsiella* sp, *Enterobacter cloacale*, *Acinetobacter anitratus* n = 1 cada una), seis cocos gram positivos aerobios (estafilococo coagulasa negativo (n = 3), estafilococo coagulasa positivo (n = 2), enterococo (n = 1)) y un bacilo anaerobio (*Clostridium difficile*). No se registraron casos epidémicos durante el período de estudio.

No hubo diferencias significativas en el tipo de leche recibido ni en el volumen máximo al-

Tabla 1

Características de 40 recién nacidos con enterocolitis necrótica y 76 controles ingresados a una unidad de cuidados intensivos neonatales por otras causas

	ECN (n: 40)	Control (n: 76)	Valor de p
Peso (g); media, DE	1 585 \pm 826	1 831 \pm 860	ns*
EG (sem); media, DE	31,6 \pm 4,8	32,6 \pm 4,4	ns*
Apgar 1; media, DE	6,5 \pm 2,5	7 \pm 2,4	ns*
Apgar 5; media, DE	8,5 \pm 1,5	8,9 \pm 1,5	ns*
Sexo masculino n (%)	24 (60)	37 (48)	ns**
< 37 semanas n (%)	31 (77)	52 (69)	ns**
Corticoides prenatal n (%)	11 (27)	23 (30)	ns**
HA materna n (%)	11 (27)	11 (14)	ns**
RPM n (%)	6 (15)	18 (23)	ns**

ECN: enterocolitis necrótica; EG: edad gestacional; HA: hipertensión arterial; RPM: ruptura prematura de membranas.

* prueba de Student ** prueba chi cuadrado.

Tabla 2

Enterocolitis necrótica: variables neonatales de casos y controles

	ECN (n: 40)	Control (n: 76)	Valor de p*	Regresión logística	Ventaja (OR) (IC 95%)
BPEG n (%)	9 (22)	14 (18)	ns	ns	1,26 (0,44 - 3,56)
Catéter umbilical n (%)	22 (55)	27 (35)	< 0,05	ns	2,21 (1,01 - 4,84)
Hipotermia n (%)	19 (49)	18 (24)	< 0,005	< 0,05	3,06 (1,34 - 6,95)
Ductus persistente n (%)	13 (32)	12 (16)	< 0,05	ns	2,56 (1,05 - 6,26)
Sepsis confirmada n (%)	16 (40)	9 (12)	< 0,0005	< 0,005	4,96 (1,93 - 12,70)
Policitemia n (%)	5 (12)	4 (5)	ns	ns	2,57 (0,55 - 12,30)
EMH n (%)	17 (42)	20 (27)	ns	ns	2,07 (0,85 - 5,00)
Mortalidad n (%)	17 (42)	19 (25)	ns	ns	2,22 (0,91 - 5,40)

ECN: enterocolitis necrótica BPEG: bajo peso para edad gestacional EMH: enfermedad de membrana hialina
* prueba chi cuadrado

canzado. En los prematuros menores de 30 semanas de edad gestacional el inicio de la alimentación fue significativamente más temprano en aquellos niños que no desarrollaron ECN (tabla 3). La relación entre severidad de la enterocolitis y alimentación mostró que los niños que presentaron una enfermedad más severa (grado 3) recibían volúmenes de leche significativamente mayores en el momento en que se enfermaron (tabla 4). Las otras variables de la alimentación no presentaron diferencias significativas entre los estadios de severidad.

La mortalidad en los recién nacidos con ECN fue mayor que en el grupo control (42,5% ante 25%). Esta diferencia no fue significativa en el límite ($\chi^2 = 3,75$); $p = 0,052$; OR 2,22; IC 95%: 0,91 - 5,4 (tabla 2). Ocho recién nacidos sufrieron perforación intestinal y requirieron resección quirúrgica intestinal parcial. Tres de ellos (37%) murieron después de la cirugía.

Comentario

En los últimos años numerosos estudios^{6, 7} han tratado de aclarar la etiopatogenia de la ECN, pero la misma permanece aún sin definir. Uno o varios factores suelen estar presentes, entre ellos destacan inmadurez intestinal, hipoxia e isquemia, colonización bacteriana y alimentación enteral. Asimismo, recientemente se han identificado diversos mediadores inflamatorios (en especial el factor de activación plaquetario y el factor de necrosis tumoral) que estarían relacionados con el desencadenamiento de la enfer-

medad^{8, 9}. Resulta difícil, en la práctica clínica, la apreciación de los factores implicados y, en general, las medidas de prevención en pacientes con mayor riesgo han tenido resultados dispares y contradictorios^{10, 11}. Nuestro estudio se realizó para evaluar algunos datos epidemiológicos de la ECN y en especial identificar aquellas variables de riesgo más representativas y que no estuvieran influenciadas por otros factores que pudieran confundir. La incidencia global de ECN en los pacientes internados en la UCIN fue del 1,9%, cifra comparable con algunos estudios y algo menor que en otros^{2, 12}. La prematurez fue el factor asociado más importante, coincidiendo con trabajos publicados, ya que 78% de los pacientes tenían edad gestacional menor a 37 semanas. Sin embargo, para los fines de incluir entre los controles el mismo número de pretérminos, la prematurez, como variable de riesgo, no fue considerada en el análisis estadístico.

Entre las variables estudiadas en nuestra serie, la infección fue un factor significativo, y se comportó en el análisis logístico como una variable independiente incrementando el riesgo de ECN en 5 veces ($p < 0,005$; OR 4,96; IC 95%: 2-12). Mucho se ha discutido sobre la relación entre infección y ECN, pero en la práctica clínica es evidente que con elevada frecuencia hay signos clínicos y de laboratorio compatibles con infección bacteriana desde el inicio de la enfermedad. Algunas bacterias colonizan precozmente el tracto intestinal y es muy probable que un sobrecrecimiento predominante de uno de éstos u otros gérmenes esté implicado en el de-

sarrollo de la enfermedad, aunque se desconoce si este mecanismo precede a la aparición de la ECN o si es reflejo de un compromiso preexistente de la mucosa intestinal, que permite la invasión de los gérmenes. En este sentido, se reconocen dos eventos teóricos que participarían en la aparición clínica de la enfermedad¹³. Uno de ellos implica la interacción de la bacteria y el sustrato alimentario, en un intestino inmaduro; el otro expresa que sobre un intestino hipoperfundido y con probable daño isquémico en su mucosa, se produciría secundariamente el sobrecrecimiento bacteriano. Los mediadores inflamatorios ya mencionados jugarían un rol importante en estos casos.

En relación con la alimentación, según nuestros datos, los pacientes que recibieron un mayor volumen de leche se enfermaron más gravemente. Este hallazgo coincide con otros trabajos en donde los pacientes que recibieron incrementos de volúmenes altos (mayores o iguales a 25 o 30 ml • kg • día) durante varios días tuvieron más riesgo de desarrollar la enfermedad¹⁴. Por otra parte, aportes mínimos y tempranos de leche, en especial la humana (desde los primeros dos días de vida) parecen favorecer el crecimiento de la pared del intestino (yeyuno e ileon), la producción hormonal y acelerar la motilidad intestinal¹⁵. Estos factores podrían tener un rol en la prevención de la ECN^{16, 17}. En nuestros pacientes, una menor incidencia de la enfermedad se relacionó con una alimentación mínima más temprana en los recién nacidos con menos de 30 semanas, pero no hubo diferencia en los de mayor edad gestacional (tabla 3). Asimismo, el comienzo precoz con volúmenes pequeños de leche se relacionó con una enfermedad menos severa (tabla 4). La incidencia de

ECN al comparar la alimentación con leche humana vs fórmula fue similar en ambos grupos. No obstante podría haber un efecto protector de la leche humana, ya que en las formas clínicas menos severas (grados 1 y 2) la frecuencia de alimentación con leche materna exclusiva fue mayor (65% vs 33%) aunque la diferencia no resultó significativa ($\chi^2 = 2,8$; OR 0,27; IC 95%: 0,04 - 1,6), probablemente por el escaso número de pacientes.

La presencia de catéter en la arteria umbilical es considerada por muchos autores¹⁸ como un factor de riesgo, especialmente, según algunos, el catéter se ubica en posición alta (D6-D9). En un estudio realizado en nuestro hospital, los recién nacidos policitémicos que habían recibido un recambio sanguíneo parcial por vía umbilical mostraron una mayor incidencia de ECN que aquellos en los cuales el recambio se realizó por vía periférica¹⁹. Con respecto al conducto arterioso, Cassady demostró una significativa disminución en la frecuencia de ECN en pacientes a los que se había cerrado el ductus tempranamente en forma quirúrgica²⁰. La asociación de ductus y ECN se relacionaría directamente con la hipoperfusión en el territorio esplácnico, mecanismo observado en animales de experimentación mediante técnicas especiales²¹. En nuestro trabajo, si bien la presencia de catéter en la arteria umbilical y la persistencia del conducto arterioso resultaron factores de riesgo significativos, el análisis de regresión logística aplicado mostró que no se trataron de variables independientes y que, probablemente, su relación con ECN se debió a que los recién nacidos presentaban un cuadro clínico más severo.

Uno de los hallazgos de mayor interés en nuestro estudio fue la relación muy significativa

Tabla 3

Relación entre la alimentación y el desarrollo de la enfermedad

	ECN (n: 40)	Control (n: 76)	p
Recién nacidos alimentados n (%)	29 (72)	55 (72)	ns*
Leche humana n (%)	15/29 (52)	33/55 (60)	ns*
Volumen máximo ml/kg/día, mediana	96	110	ns**
Comienzo de la alimentación horas, mediana			
< 30 semanas	132	80	< 0,02**
≥ 30 semanas	48	48	ns**

* prueba de chi cuadrado

** prueba de la mediana

Tabla 4

Relación entre la severidad de la enterocolitis necrótica y la alimentación enteral

	Grados 1 y 2 (n: 24)	Grado 3 (n: 76)	p
Recién nacidos alimentados n (%)	17 (70)	12 (75)	ns*
Leche humana n (%)	11/17 (65)	4/12 (33)	ns*
Volumen máximo, mediana	65	126	< 0,02**
Comienzo de la alimentación horas, mediana	84	96	ns**

* prueba de chi cuadrado

** prueba de la mediana

($p < 0.005$) entre hipotermia y ECN. El análisis logístico mostró que la hipotermia fue una variable independiente y que triplicó el riesgo de ECN ($p < 0,02$; OR 3,06; IC 95%: 1,34 - 6,95). Es de destacar que el dato de hipotermia fue el registro de temperatura al ingreso en la unidad. El mecanismo por el cual la hipotermia es considerado un factor de riesgo estaría relacionado con el estrés que la misma implica en la circulación enteral, con la consecuente vasoconstricción del lecho esplácnico y el sufrimiento tisular^{7, 22}.

La administración prenatal de corticoides no fue estadísticamente diferente entre el grupo con ECN y el control. Si bien esto se contraponen con algunos datos publicados²³, es probable que el intervalo entre los corticoides y el parto sea un factor muy importante para definir su efecto protector. Por las características de nuestro estudio, este dato no lo pudimos determinar con precisión.

La hipertensión arterial materna (toxemia) es otro factor de riesgo y la frecuencia, en nuestro, de madres toxémicas fue del doble en el grupo de neonatos con ECN, aunque la diferencia no fue significativa ($\chi^2 = 2,89$ $p < 0,08$; OR 2,24; IC 95%: 0,8 - 6,3) probablemente por el reducido número de pacientes.

En resumen, estos datos muestran que los factores de riesgos asociados significativamente a ECN fueron hipotermia neonatal, sepsis, ductus arteriosus persistente y catéter arterial umbilical. Sólo hipotermia y sepsis demostraron ser variables independientes. El inicio temprano de la alimentación se asoció con una menor incidencia de la enfermedad en los prematuros muy pequeños, en tanto que mayores volúmenes de leche en el momento de inicio del cuadro se relacionaron con un peor pronóstico. Nuestros

resultados destacarían la importancia en la prevención de hipotermia y sepsis, como una forma de reducir la frecuencia de la enfermedad. Un correcto cuidado de la temperatura corporal en la sala de partos y en el transporte neonatal y la aplicación de medidas tendientes a evitar las infecciones nosocomiales podrían ser de valor para disminuir la incidencia de ECN. Igualmente, como la etiopatogenia de la enfermedad continúa siendo desconocida, es esperable que futuros estudios puedan aclarar mejor varios aspectos que aún hoy no están bien definidos.

Resumen

Los factores de riesgo de enterocolitis necrotizante (ECN) continúan siendo de difícil apreciación. El objetivo de este estudio fue identificar cuáles eran las variables que se relacionaban con la aparición de la enfermedad en recién nacidos internados en una unidad de cuidado intensivo. Todos los neonatos con ECN (n: 40) observados entre 1989 y 1994 fueron incluidos en este estudio caso-control. Las variables neonatales de cada recién nacido enfermo fueron comparadas con las de dos pacientes de similar edad gestacional, internados en la misma unidad y que no presentaron enterocolitis (grupo control, n: 76). Ambos grupos fueron similares en edad gestacional y peso al nacer. El grupo con ECN presentó una incidencia significativamente mayor de hipotermia neonatal ($p < 0,005$), conducto arterioso persistente ($p < 0,05$), sepsis confirmada ($p < 0,0005$) y catéter arterial umbilical ($p < 0,05$). El análisis de regresión logística mostró que las variables independientes asociadas en forma significativa con ECN fueron hipotermia ($p < 0,02$; OR 3,1; IC 95%:

1,3-6.9) y sepsis bacteriana ($p < 0,005$; OR 4,9; IC 95%: 2-12). No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en otras variables estudiadas. En los prematuros menores de 30 semanas el inicio de la alimentación fue significativamente más temprano en los controles: 80 h vs 132 h en el grupo con ECN (mediana, $p < 0,02$). Aquellos con enfermedad más severa recibían mayores volúmenes de leche en el momento en que se enfermaron; grado 3: 126,5 ml vs grados 1 + 2: 65 ml (mediana; $p < 0,02$). La mortalidad fue mayor en los neonatos con ECN (42,5% vs 25%), pero la diferencia no fue significativa en el límite ($\chi^2 = 3,75$; $p = 0,052$). Hipotermia neonatal y sepsis confirmada fueron las únicas variables independientes significativamente relacionadas con ECN. En los prematuros más pequeños, una mínima y temprana alimentación se relacionó con menor frecuencia y menor severidad de la enfermedad.

(Palabras clave: enterocolitis necrotizante, estudio caso-control, variables perinatales.)

Agradecimientos

Al Licenciado Gerardo Mita por su inestimable colaboración en el análisis estadístico de los datos.

Referencias

1. Kliegman R, Fanaroff A: Neonatal necrotizing enterocolitis: a nine year experience. Epidemiology and uncommon observations. Am J Dis Child 1981; 135: 603-607.
2. Kliegman R, Hack M, Jones P, et al: Epidemiology study of necrotizing enterocolitis among low-birth weight infants. Absence of identifiable risk factors. J Pediatr 1982; 100: 440-444.
3. Bell M: Neonatal necrotizing enterocolitis: Therapeutic decisions based on clinical staging. Ann Surg 1978; 187: 1-7.
4. Capurro A, Konichevsky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R: A simplified for diagnosis of gestational age in the newborn infant. J Pediatr 1978; 93: 120-122.
5. Lejarruga A, Fustianana C: Evaluación del crecimiento fetal al nacer. En: Neonatología Práctica. Ceriani Cernadas J, 2ª edición, editorial Panamericana. Buenos Aires 1991.
6. Barnard J, Cotton R, Lutin W: Necrotizing enterocolitis variables associated with the severity of disease. Am J Dis Child 1985; 139: 375-377.
7. Kanto W, Wilson G: Perinatal events and necrotizing enterocolitis in premature infants. Am J Dis Child 1987; 142: 167-169.
8. Caplan M, Sim X, Hsueh W, et al.: Role of the platelet activating factor and tumor necrosis factor alpha in neonatal necrotizing enterocolitis. J Pediatr 1990; 116: 960-964.
9. Caplan M, Hsueh W, Kelly A, et al: Serum PAF acetylhydrolase increases during neonatal maturation. Prostaglandins 1990; 39: 705-714.
10. Buntan G, Durbin A: Necrotizing enterocolitis: controlled study of 3 years in a NICU. Arch Dis Child 1972; 52: 772-777.
11. Berby P, Jeffery H: Risk factors for necrotizing enterocolitis, the influence of gestational age. Arch Dis Child 1992; 67: 432-435.
12. Stoll B, Kanto P: Epidemiology of necrotizing enterocolitis: a case-control study. J Pediatr 1980; 96: 447-451.
13. Bell M: Perforation of the gastrointestinal tract and peritonitis in the neonate. Surg Gynecol Obst 1985; 160: 20-26.
14. Book L, Herbst J, Jung A: Comparison of fast and slow-feeding rates schedules to the development of necrotizing enterocolitis. J Pediatr 1976; 89: 463-466.
15. Hay W, Jr: Seminars in neonatal nutrition and metabolism: Ross Metabolics 1, Columbus, Ohio 1993.
16. Goldman H: Feeding and necrotizing enterocolitis. Am J Dis Child 1980; 134: 553-555.
17. Berseth C, Nordyke C, Valdes M, et al: Response of gastrointestinal peptides and motor activity to milk and water feeding in preterm and term infants. Pediatr Res 1992; 31: 587-590.
18. Harris M, Little G: Umbilical artery catheters: high, low or no. J Perinatol Med 1978; 6: 15-21.
19. Garbagnati C, Ceriani-Cernadas J, Colonna E: Frecuencia de enterocolitis necrotizante en recién nacidos policitémicos en relación a la exanguinotransfusión parcial. Arch Arg Pediatr 1994; 92: 195-199.
20. Cassady G, Crouse D, Kirklin J, et al: A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. N Engl J Med 1989; 320: 1511-1516.
21. Ryder R, Shelton J, Guinan M: Necrotizing enterocolitis. Am J Epidemiol 1980; 134: 112-113.
22. Kliegman R, Fanaroff A: Necrotizing enterocolitis. N Engl J Med 1984; 310: 1093-1103.
23. Halac E, Halac J, Casanas J, et al: Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis. A control trial. J Pediatr 1990; 117: 132-138.