

Enterocolitis necrotizante. Experiencia de 15 años

Alvaro Méndez F.¹, Aldo Bancalari M.², Ingrid Ernst E.³

Resumen

El objetivo fue determinar las características clínicas, exámenes de laboratorio, radiografía de abdomen, evolución, tratamiento y sobrevida de los RN con ECN. Se analizaron las historias clínicas de 157 RN que desarrollaron ECN en un período de 15 años. En cada RN se evaluaron parámetros biomédicos, manifestaciones clínicas, exámenes complementarios, tratamiento efectuado y sobrevida. La incidencia de ECN fue de 1,8 por 1 000 RN vivos, siendo 85,4% (134/157) de pretérmino. La edad promedio de inicio de la ECN en los RN de pretérmino fue de 12,1 días y de 4,4 días en los RN de término. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: distensión abdominal en el 94,3%, residuo gástrico patológico en el 77,7% y sangre en deposiciones en el 36,9%. La radiografía de abdomen reveló dilatación asimétrica de asas intestinales en el 63%, neumatosis en el 45,9% y neumoperitoneo en el 14,6%. El tratamiento fue médico en el 62,4% y además quirúrgico en el 37,6%. La sobrevida fue de 60,5%. Se concluye que la ECN afecta principalmente a RN prematuros, cuyo inicio se presenta habitualmente a fines de la segunda semana de vida, en relación posiblemente a infección de predominio bacteriano.

(Palabras clave: enterocolitis necrotizante, recién nacido.)

Necrotising enterocolitis: a 15-year experience

The objective of this study was to determine the clinical features, laboratory examinations, abdominal x-rays, evolution, treatment and survival rate of neonates with necrotising enterocolitis (NEC). The clinical histories of 157 neonates who developed NEC over a period of 15 years were reviewed. The biochemical parameters, clinical signs, examinations, treatment and survival rates were evaluated. The incidence was 1.8/1000 living neonates, 85.4% (n = 134) were premature. The average onset of NEC occurred at 12.1 days in preterms and 4.4 days in fullterms. The most frequent clinical signs were: abdominal distension 94.3%, pathological gastric residue 77.7%, blood in the stools 36.9%. In 63% abdominal x-rays revealed an asymmetrical swelling of intestinal loops, in 45.9% pneumatosis and in 14.6% pneumoperitoneum. Treatment was medical in 62.4%, surgical in 37.6%. The survival rate was 60.5%. We conclude that NEC affects predominantly preterms, typically occurring by the end of the second week of life, possibly due to a bacterial infection.

(Key words: necrotising enterocolitis, newborn.)

1. Residente Becario de Pediatría. Departamento de Pediatría, Universidad de La Frontera, Temuco.
2. Médico. Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría, Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción. Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.
3. Ex Residente Becario de Pediatría. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

Trabajo recibido el 19 de abril de 2000, devuelto para corregir el 15 de mayo de 2000, segunda versión el 30 de junio de 2000, aceptado para publicación el 11 de septiembre de 2000.

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante (ECN) en el recién nacido (RN) puede presentar un amplio espectro de manifestaciones clínicas, caracterizándose principalmente por la triada de distensión abdominal, sangramiento gastrointestinal y neumatosis intestinal¹. A pesar del avance en el cuidado intensivo neonatal, persiste como una enfermedad grave, que afecta habitualmente al recién nacido de pretérmino, especialmente de muy bajo peso¹⁻⁴. Con el incremento en la sobrevida de los recién nacidos de muy bajo peso, emerge como una causa importante de mortalidad neonatal durante el último cuarto de siglo⁵, siendo la causa más frecuente de alteración gastrointestinal severa en las unidades de cuidados intensivos neonatales y constituyéndose en una emergencia médico-quirúrgica en que el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno pueden disminuir la necesidad de cirugía y la letalidad⁶⁻⁸.

La etiopatogenia de esta enfermedad, a pesar de los numerosos estudios realizados, aún se desconoce, invocándose en su génesis la prematuridad, la isquemia gastrointestinal perinatal asociada a asfixia perinatal, la colonización bacteriana del intestino y la alimentación enteral precoz en base a fórmulas lácteas artificiales^{9, 10}.

El objetivo del presente estudio fue determinar las características clínicas, exámenes de laboratorio, radiografía de abdomen, evolución, tratamiento y sobrevida de los recién nacidos con enterocolitis necrotizante, con lo cual esperamos aportar un perfil de esta patología en una casuística significativa de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron las historias clínicas de los RN con diagnóstico de egreso de enterocolitis necrotizante, en la Unidad de Neonatología del Servicio de Pediatría del Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción, entre el 1 de enero de 1985 y el 31 de diciembre de 1999.

Se definió como criterio de enterocolitis necrotizante: 1) presencia de tres o más de los siguientes signos: distensión abdominal, hipersensibilidad abdominal a la palpación, sangre oculta o macroscópica en las heces,

residuo gástrico mayor del 25% del volumen de cada alimentación durante dos o tres veces consecutivas y/o bilioso, masa abdominal, eritema de la pared abdominal. 2) presencia de uno o más de los siguientes signos radiológicos: distensión asimétrica de asas intestinales, íleo del intestino, edema de la pared intestinal, neumatosis, gas portal, ascitis y aire libre en la cavidad abdominal (neumoperitoneo). Luego de la sospecha o certeza de ECN, se indicó suspensión de la alimentación por vía enteral, sonda orogástrica en caída libre para descompresión gastrointestinal, toma de cultivos antes de iniciar la antibioterapia triasociada, generalmente con ampicilina + amikacina, agregando metronidazol o clindamicina. Concomitantemente se tomaron otros exámenes de laboratorio como hemograma, proteína C reactiva (PCR), índices bioquímicos, electrolitos plasmáticos, gases en sangre arterial, test de sangre oculta en deposiciones y radiografía abdominal en dos posiciones, anteroposterior y lateral. En aquellos casos que se confirmó la ECN (Etapa II de Bell) se indicó de inmediato la nutrición parenteral total. La PCR estuvo disponible desde 1994. Signos de perforación intestinal o deterioro progresivo del estado clínico, sugerente de posible gangrena, se constataron en 59 RN, indicándose exploración quirúrgica en estos casos.

En cada RN se evaluaron los siguientes parámetros biomédicos: edad gestacional, peso de nacimiento, puntaje Apgar, sexo, uso de corticoides antenatal; manifestaciones clínicas: distensión abdominal, residuo gástrico patológico, deposiciones con sangre; radiografía de abdomen simple: asas intestinales dilatadas, neumatosis, neumoperitoneo; exámenes de laboratorio; severidad de la ECN según etapas de Bell modificadas⁷ (tabla 1), tratamiento médico y/o quirúrgico efectuado y sobrevida.

El método estadístico utilizado fue fundamentalmente de tipo descriptivo. Se usó la t de Student para comparar la mortalidad de los RN afectados de ECN, con corticoides antenatales, *versus* sin ellos.

RESULTADOS

La incidencia de ECN en nuestra unidad fue 1,8 por 1 000 RN vivos; para una muestra de 157 casos, correspondiendo a 0,72%

Tabla 1
Criterios de ECN según etapas de Bell modificadas

| Etapa | Clasificación | Signos sistémicos | Signos intestinales | Signos radiológicos |
|-------|--|--|--|---|
| IA | ECN sospechada | Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia, letargia | Residuo elevado prega-vage, distensión abdominal leve, emesis, guaiaco (+) en deposiciones | Normal o dilatación intestinal, ileo leve |
| IB | ECN sospechada | Igual | Sangrado rojo brillante por recto | Igual |
| IIA | ECN probada, levemente enfermo | Igual | Igual que arriba, más ausencia de ruidos intestinales, con o sin tensión abdominal | Dilatación intestinal, ileo, pneumatosis intestinal |
| IIIB | ECN probada, moderadamente enfermo | Igual, más acidosis metabólica leve, y leve trombocitopenia | Igual que arriba, más ausencia de ruidos intestinales, sensibilidad abdominal definida, con o sin celulitis abdominal o masa en cuadrante inferior derecho | Igual que IIA, más gas en vena porta, con o sin ascitis |
| IIIA | ECN avanzada, severamente enfermo, intestino intacto | Igual como IIB, más hipotensión, bradicardia, apnea severa, acidosis mixta, coagulación intravascular diseminada y neutropenia | Igual que arriba, más peritonitis generalizada, sensibilidad marcada y distensión de abdomen | Algunos como IIB, más ascitis definida |
| IIIB | ECN avanzada, severamente enfermo, intestino perforado | Igual a IIIA | Igual que IIIA | Igual que IIB, más pneumoperitoneo |

del total de los egresos de la Unidad de Neonatología durante los 15 años analizados. En el período estudiado 54,7% de los RN eran de sexo masculino y el 85,4% (134/157) de pretérmino. El 43,3% (68/157) presentó asfixia neonatal y el 51,6% (81/157) síndrome de dificultad respiratoria. En los RN pretérmino la edad de inicio promedio de la ECN fue de 12,1 días, con un rango entre 1,5 a 33 días y de 4,4 días en los RN de término con un rango de 1 a 7 días (tabla 2).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron distensión abdominal en el 94,3%, residuo gástrico patológico en el 77,7% y sangre en deposiciones en el 36,9%.

De los exámenes de laboratorio se pescó al hemograma, que el 38,3% de los RN con ECN presentaban una leucopenia $< 5\ 000/\text{mm}^3$ al momento de la sospecha o confirmación de la enterocolitis necrotizante, desviación a izquierda (> 5 baciliformes) en un 62,8% y plaquetopenia ($+ 50\ 000/\text{mm}^3$) en 13,9%. El valor de proteína C reactiva mayor de 40 mg/dl se encontró en el 64,5% de los casos.

En el 21% (33/157) de los casos de ECN el hemocultivo fue positivo, siendo el germen más frecuente *Klebsiella*, seguido de *S. aureus* y de *St. coagulasa* negativo (tabla 3).

Tabla 2
Características generales de 157 RN con ECN

| | | |
|---|-------|-------------|
| Peso de nacimiento promedio (g) | 1 682 | [650-4 260] |
| Edad gestacional promedio (semanas) | 32,4 | [650-4 250] |
| RN muy bajo peso (n) | 83 | 52,9% |
| < 38 sem (n) | 134 | 85,4% |
| < 32 sem (n) | 85 | 54,1% |
| PEG (n) | 45 | 28,7% |
| Sexo masculino (n) | 86 | 54,7% |
| Corticoides antenatales (n) | 35 | 22,3% |
| Parto por cesárea | 80 | 50,9% |
| Apgar < 6 (n) | | |
| 1 min | 94 | 59,9% |
| 5 min | 28 | 17,9% |
| Síndrome dificultad respiratoria | 81 | 51,6% |
| Edad promedio de inicio ECN en RN pretérmino (días) | 12,1 | |
| Edad promedio de inicio ECN en RN término (días) | 4,4 | |

[]: rango

Tabla 3
Gérmenes aislados en hemocultivos de
157 RN con ECN

| Germen | n |
|--|----|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 9 |
| <i>Staphylococcus coagulasa negativa</i> | 7 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 6 |
| <i>Escherichia coli</i> | 3 |
| <i>Enterobacter</i> | 2 |
| <i>Streptococcus D</i> | 2 |
| <i>Acinetobacter</i> | 2 |
| <i>Candida sp</i> | 2 |
| Total | 33 |

La radiografía de abdomen simple reveló dilatación asimétrica de asas intestinales en el 63%, neumatosis en el 51% y neumoperitoneo en el 16,6%.

Las figuras 1 y 2 muestran la distribución de los pacientes con ECN según la edad gestacional y el peso de nacimiento respectivamente.

La figura 3 muestra la mortalidad por ECN según peso de nacimiento, observándose una alta mortalidad en los recién nacidos de muy bajo peso, y especialmente en los RN de extremo bajo peso (menores de

1 000 g), con 83%. Según las etapas de Bell modificadas, la mortalidad fue mayor en las etapas avanzadas (IIIA y IIIB) (figura 4). Sin embargo, de 32 niños en etapas I o de sospecha de ECN (IA y IB), fallecieron 2 (6,6%) (figura 4).

Al analizar la administración de corticoides antenatales, en los recién nacidos de muy bajo peso, encontramos que aquellos que no lo recibieron presentaron una mortalidad significativamente mayor ($p < 0,01$), respecto de los RN que lo habían recibido (60% vs 37%).

El tratamiento fue médico en el 62,4% y además quirúrgico en el 37,6%. El grupo analizado presentó una sobrevida de 60,5% (95/157).

DISCUSIÓN

La incidencia encontrada en nuestro estudio es similar a la comunicada por otros autores, que reportan 0,3 a 2,4 casos por 1 000 nacidos vivos, con una media de 1,3 casos por mil nacidos vivos^{5, 11-13}. Según las últimas cifras disponibles en Chile, durante el año 1998 nacieron 257 105 RN vivos¹⁴. Si extrapolamos la incidencia de ECN encontrada en nuestro estudio, que fue de 1,8 por 1 000 RN vivos, tendríamos alrededor de 463 casos de ECN cada año en nuestro

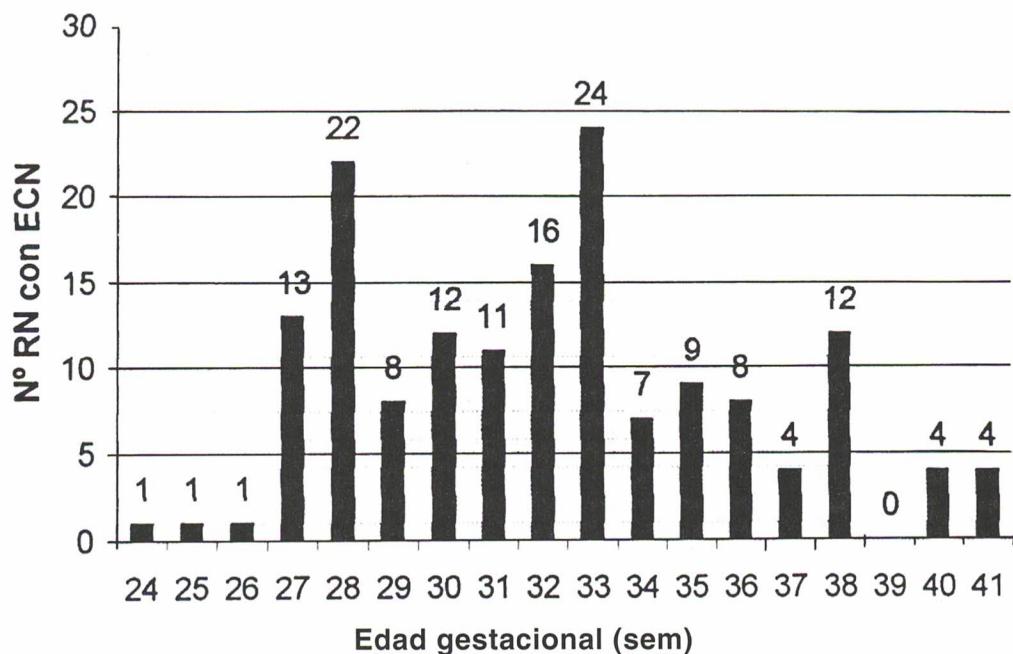


Figura 1: Distribución de 157 RN con ECN según edad gestacional.

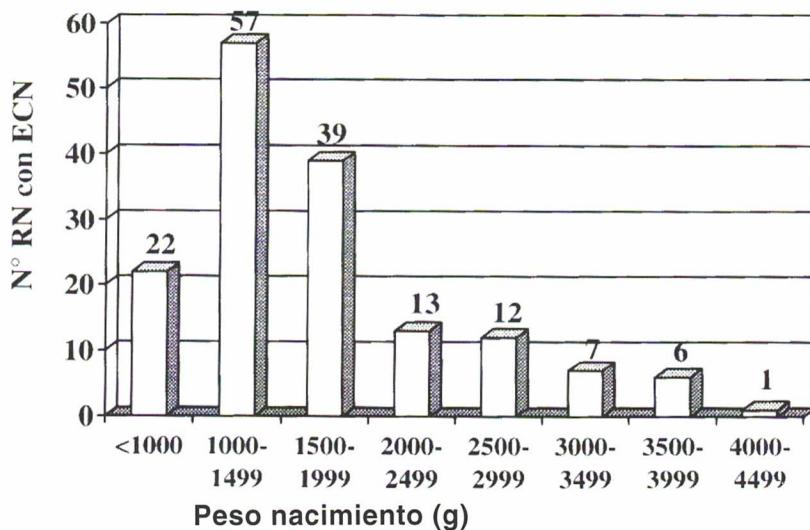


Figura 2: Distribución de 157 RN con ECN según peso de nacimiento.

país, constituyéndose en un problema de salud pública.

En nuestra casuística, más del 50% de los casos de ECN correspondieron a RN de pretérmino de muy bajo peso, siendo considerado por diversos autores como el factor

de mayor riesgo en la etiopatogenia de la ECN^{7, 9, 10, 12, 13}. Paralelamente, la gran mayoría de los pacientes analizados (85%) eran de pretérmino, que está de acuerdo con lo publicado en diferentes períodos por Frantz¹⁶, Kliegman⁶ y Beeby¹⁵, quienes re-

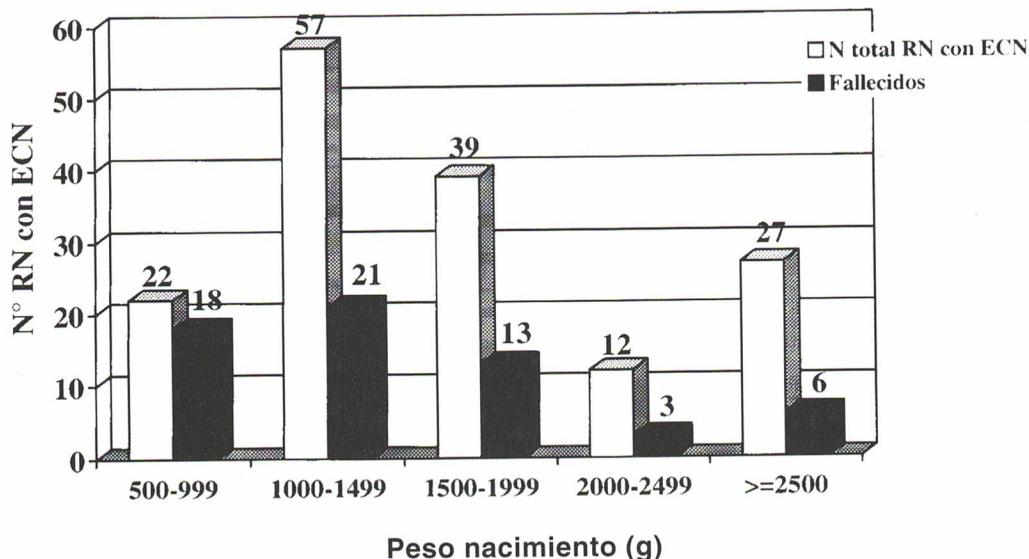


Figura 3: Mortalidad de 157 RN con ECN según peso de nacimiento.

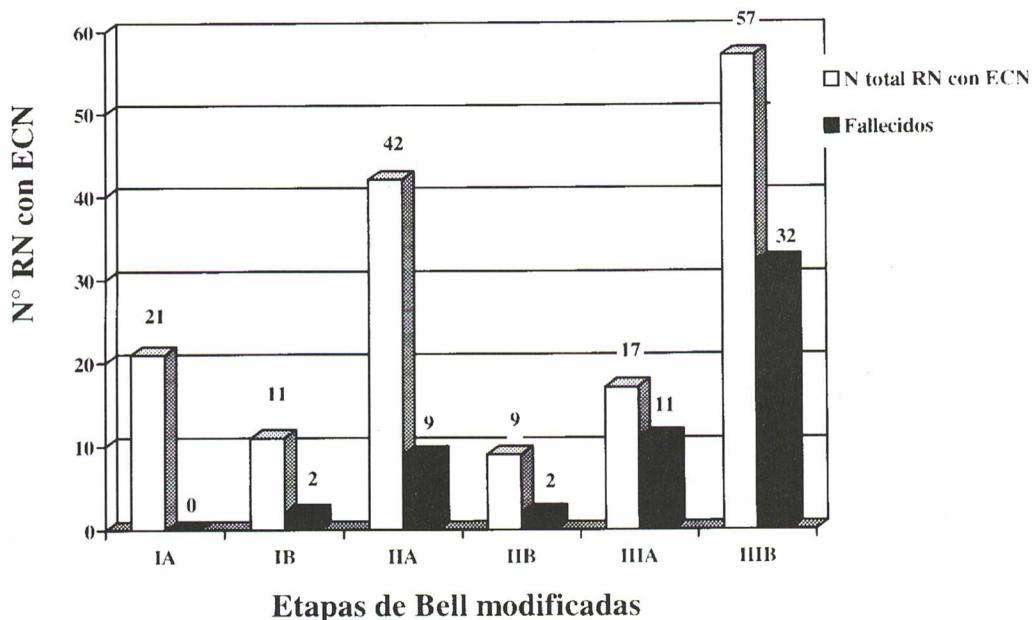


Figura 4: Mortalidad de 157 RN con ECN según etapas de Bell modificadas.

portaron alrededor de un 90% de RN prematuros afectados con ECN. Es conocido el hecho que mientras menor es el peso de nacimiento y la edad gestacional, mayor es la incidencia y la gravedad de esta patología¹⁵. Por otra parte, el porcentaje de RN de término (14,6%) es similar al comunicado por Wiswell¹² y otros autores^{4, 6, 17, 18}, siendo

este un grupo especial de pacientes, cuyo inicio puede ser tan precoz, como dentro de las primeras 24 horas de vida, pero con una mejor sobrevida que el grupo de RN prematuros^{12, 17}.

Respecto al momento de inicio de la ECN, encontramos una clara diferencia entre los RN de término y de pretérmino, ocu-

riendo en los primeros a fines de la primera semana de vida y en los niños de pretérmino al finalizar la segunda semana de vida. Esta situación ha sido también reportada por otros autores^{4, 6, 12, 18}, lo que indicaría que la etiopatogenia sería distinta en ambos grupos¹².

En los RN con ECN que habían recibido corticoide antenatal (betametasona), la mortalidad fue significativamente menor al compararla con aquellos RN sin ella. Este hallazgo es concordante con lo publicado por Bauer y cols¹⁸ y Halac y cols.¹⁹, quienes observaron menor incidencia de ECN en los RN que recibieron corticoides prenatales. Paralelamente, en un estudio colaborativo nacional²⁰ que utilizó precozmente dexametasona postnatal en RN pretérmino con SDR, se observó que ningún niño del grupo con corticoides presentó ECN, a diferencia de 5 niños en el grupo placebo ($p < 0,03$). Los efectos favorables descritos, atribuidos a la administración de corticoide, antes y postnatal inmediata, podrían deberse a un aceleración en la inducción enzimática y de la maduración del intestino en desarrollo^{21, 22}, que actuarían como un mecanismo protector frente a las diversas noxas que se han invocado en la etiopatogenia de esta enfermedad.

En un porcentaje significativo de los casos de ECN, alguno de los exámenes solicitados era compatible con infección bacteriana, como por ejemplo leucopenia y/o desviación a izquierda del hemograma, y en aquellos que se dispuso de proteína C reactiva, esta fue superior a 40 mg/dl, en la mayoría de los casos. Estos hallazgos de laboratorio, junto a una clínica en prácticamente todos los neonatos con ECN, caracterizada por mal aspecto general, letargia, inestabilidad térmica, palidez, mala perfusión periférico, intolerancia alimentaria y/o vómito, residuo gástrico patológico, distensión abdominal, etc., orientan hacia una infección bacteriana en forma directa y/o a través de sus toxinas, como posibles factores que contribuirían en la etiopatogenia de esta enfermedad. En nuestra serie, uno de los gérmenes más frecuentemente encontrados en el hemocultivo fue el *Staphylococcus coagulasa* negativa, que normalmente coloniza el tracto intestinal en la mayoría de los RN pretérmino de muy bajo peso, después de que se inicia la alimentación enteral²³. Hace algunos años Scheifelel y Bjornson²³ sugirieron que el

Staphylococcus coagulasa negativa puede ser el responsable de algunos casos de ECN a través de la liberación de una toxina citolítica. También se ha descrito que las bacterias Gram(–) a través de una endotoxina producirían una lesión tisular y toxicidad sistémica, a través de la liberación de mediadores inflamatorios²⁴. Esta proliferación bacteriana en un ambiente de inmadurez gastrointestinal, creemos sería uno de los factores que contribuirían a la instalación de la enterocolitis necrotizante en la mayoría de los casos analizados. Cabe hacer notar que de 33 pacientes con hemocultivo positivo en esta serie, el 97% pesaron al nacer menos de 1 500 g.

La interpretación de las imágenes radiológicas, por ser dependientes del observador, pueden variar la proporción de pacientes con neumatosis intestinal, como lo comunica Mata y cols²⁵. Esta situación podría explicar que algunos neonatos tuvieran clínica altamente compatible con enterocolitis necrotizante, pero que no se logró confirmar mediante el hallazgo de neumatosis intestinal. También pudo haber influido el hecho que en algunos casos se produjo un desenlace rápidamente fatal, no lográndose obtener un estudio radiológico seriado, o bien pudo haber influido el hecho que la mayoría de las placas radiográficas fueron tomadas con equipo portátil, cuya resolución es menor.

En nuestra serie se realizó tratamiento quirúrgico en 37% de los casos; sin embargo, durante la primera década analizada este fue de 32%, aumentando posteriormente en el último quinquenio a 48%. Este último porcentaje es mayor al comunicado por investigadores extranjeros en las dos últimas décadas^{15, 26, 27}; indicando un aumento en la severidad de esta enfermedad en nuestros pacientes, cuyas posibles causas son difíciles de poder determinar o precisar con los datos disponibles.

La mortalidad en nuestra serie es similar a la comunicada por otros autores como Ryder¹³ y Wilson²⁷ con publicaciones de hace aproximadamente dos décadas. La letalidad afectó principalmente a los RN de muy bajo peso, pero es superior a la de estudios recientes²⁸.

Al analizar la sobrevida durante dos períodos diferentes: década 1985-1994 y el último quinquenio (1994-1999), no encontramos disparidad (62% vs 57%) en esta serie,

a diferencia de otras comunicaciones de un mismo centro hospitalario, que han revelado, en los últimos años, una tendencia al aumento de la sobrevida²⁸, al mejorar el cuidado intensivo neonatal y al efectuar un diagnóstico en etapa más precoz. La no mejoría de la sobrevida en este estudio, se debe al aumento de las etapas más avanzadas de la ECN en nuestros pacientes en el último quinquenio.

Se concluye que la ECN persiste como un problema de salud pública importante, que afecta principalmente a RN pretérmino de muy bajo peso, sin predominio de sexo, cuyo inicio se presenta generalmente a fines de la segunda semana de vida en prematuros que posiblemente cursan con una infección de predominio bacteriana. La administración prenatal de corticoides disminuiría la mortalidad por ECN.

REFERENCIAS

1. Koloske AM: Surgery of necrotizing enterocolitis. *World J Surg* 1985; 9: 277-84.
2. Shullinger JN, Mollitt DL, Vinocur CD, Santulli TV, Driscoll JM Jr: Neonatal necrotizing enterocolitis: survival, management and complication: a 25-year study. *Am J Dis Child* 1981; 135: 612-4.
3. Uauy R, Fanaroff A, Korones S, Phillips E, Phillips J, Wright L: Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: Biodemographic and clinical correlates. *J Pediatr* 1991; 119: 630-8.
4. Kliegman Rn Fanaroff AA: Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 1984; 310: 1093-1103.
5. Stoll B: Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clinics in Perinatology* 1994; 21:205-18.
6. Kliegman RM, Fanaroff AA: Neonatal necrotizing enterocolitis: a nine year experience. I epidemiology and uncommon observation. *Am J Dis Child* 1981; 135: 603-14.
7. Walsh MC, Kliegman RM: Necrotizing enterocolitis treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179-201.
8. Rothart HA, Levin MJ: How contagious in necrotizing enterocolitis? *Pediatr Infect Dis* 1983; 2: 406-13.
9. Contador M, Moya F: Enterocolitis necrotizante neonatal: Etiopatogenia y prevención. *Rev Chil Pediatr* 1996; 67: 172-82.
10. Mackendrick W, Caplan M: Necrotizing enterocolitis. New thoughts about pathogenesis and potential treatments. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40: 1047-59.
11. Palmer SR, Biffin A, Gamsu HR: Outcome of neonatal necrotizing enterocolitis: Result of the BAPM/CDSC surveillance study, 1981-84. *Arch Dis Child* 1989; 64: 388-94.
12. Wiswell TE, Robertson CF, Jones TA, et al: Necrotizing enterocolitis in full-term infants: A case control study. *Am J Dis Child* 1988; 142: 532-5.
13. Ryder RW, Shelton JD, Guinan ME: Committee on Necrotizing Enterocolitis: Necrotizing enterocolitis: A prospective multicenter investigation. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 113-23.
14. Anuario de Demografía Instituto Nacional de Estadísticas. 1998: 113.
15. Beeby PJ, Jeffery H: Risk factors for necrotizing enterocolitis: The influence of gestational age. *Arch Dis Child* 1992; 67: 432-5.
16. Frantz ID, L'Heureux P, Engel RR, et al: Necrotizing enterocolitis. *J Pediatr* 1975; 86: 259-63.
17. Thilo EH, Lazarte RA, Hernández JA: Necrotizing enterocolitis in the first 24 hours of life. *Pediatrics* 1984; 73: 476-80.
18. Bauer CR, Morrison JC, Poole KW, et al: A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics* 1984; 73: 682-8.
19. Halac E, Halac J, Bégué EF, et al: Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: A controled trial. *J Pediatr* 1990; 117: 132-8.
20. Tapia JL, Ramírez R, Cifuentes J, et al: The effect of early dexamethasone administration on broncopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1998; 132: 48-52.
21. Moog F: Developmental adaptations of alkaline phosphatases in the small intestine. *Fed Proc* 1962; 21: 51-6.
22. Karp WB, Robertson AF, Kanto WP: The effect of hydrocortisone, thyroxine, and phenobarbital on diamine oxidase activity in newborn rat intestine. *Pediatr Res* 1987; 21: 368-70.
23. Scheifele DW, Bjornson G: Delta toxin activity in coagulase-negative staphylococci from the bowels of neonates. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 279-82.
24. Scheifele DW, Olsen E, Fussell S, et al: Spontaneous endotoxinemia in premature infants: Correlations with oral feeding and bowel dysfunction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985; 4: 67-74.
25. Mata AG, Rosengart RM: Interobserver variability in the radiographic diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 1980; 66: 68-71.
26. Leong GM, Drew JH: Necrotizing enterocolitis: A 15 year experience. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 1987; 27: 40-4.
27. Wilson R, Kanto WP, McCarthy BJ, et al: Epidemiologic characteristics of necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 880-7.
28. Grosfeld JL, Cheu H, Schlatter M, West K, Rescorla F: Changuing trends in necrotizing enterocolitis. Experience with 302 cases in two decades. *Ann Surg* 1991; 214: 300-7.