

Enterocolitis necrotizante y cardiopatías congénitas: diferencias en el manejo y el pronóstico

R. Mena Marcos, G. Guillén Burrieza, A. Castrillo Arias, S. López Fernández, M. Martos Rodríguez, A. Montaner Ramón, A. Creus, M.G. López Paredes, J.A. Molino Gahete

Servicio de Cirugía Pediátrica. Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Hospital Infantil. Barcelona.

RESUMEN

Objetivos. La enterocolitis necrotizante (ECN) es una causa importante de morbilidad neonatal. La prematuridad intestinal y la lesión por isquemia-reperusión contribuyen a la ECN, dando lugar a dos escenarios distintos: prematuridad y cardiopatía congénita (CC). Nuestro objetivo es investigar si la CC empeora el pronóstico general y gastrointestinal de la ECN.

Material y métodos. Se revisaron los episodios de ECN registrados en el período 2015-2023, y se clasificaron en CC y no-CC, excluyéndose a los pacientes con perforación intestinal focal. Se compararon los datos sobre el inicio y el manejo de la ECN, el tiempo operatorio, el segmento intestinal afectado, y los resultados a corto plazo.

Resultados. De los 205 neonatos, se excluyó a 15 por no disponerse de los historiales o por presentar un diagnóstico incierto. Se incluyeron 190 casos, 59 de ellos con CC. Al comparar el grupo CC con el no-CC, no se apreciaron diferencias significativas en términos de peso, edad en el momento del diagnóstico, o estadio de la ECN. El shock hemodinámico (HD) [38,98% frente a 24,43% ($p < 0,05$)] y la necesidad de soporte vasoactivo al inicio fueron más frecuentes en los pacientes CC [44,07% frente a 23,66% ($p < 0,05$)]. No se hallaron diferencias en cuanto a la necesidad de cirugía al inicio, la longitud de intestino reseccionado, el segmento afectado o los días de alimentación parenteral. La CC conllevó una mayor estancia hospitalaria [110,8 \pm 68,4 días frente a 68,4 \pm 44,6 ($p < 0,05$)] y una mayor mortalidad [30,5 frente a 11,5 ($p < 0,05$)].

Conclusiones. En los pacientes CC, la ECN presenta una mayor inestabilidad HD al inicio y un peor pronóstico global, probablemente debido al compromiso cardiovascular inherente, mientras que la necesidad de cirugía, el tipo de afectación intestinal y los resultados a corto plazo son similares respecto a los pacientes no-CC.

PALABRAS CLAVE: Enterocolitis necrotizante; Prematuridad; Cardiopatía congénita.

DOI: 10.54847/cp.2024.04.03

Correspondencia: Dr. Jose Andrés Molino Gahete. Unidad de Cirugía Oncológica, Neonatal y Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía Pediátrica. Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Hospital Infantil. Avinguda Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona (España). E-mail: joseandres.molino@vallhebron.cat

Trabajo presentado en el LX Congreso Nacional de Cirugía Pediátrica (Tenerife, mayo de 2024), y en el 25 Congreso Europeo de Cirugía Pediátrica (Bologna, julio de 2024).

Recibido: Abril 2024

Aceptado: Septiembre 2024

NECROTIZING ENTEROCOLITIS AND CONGENITAL HEART DISEASE: DIFFERENCES IN MANAGEMENT AND PROGNOSIS

ABSTRACT

Objectives. Necrotizing enterocolitis (NEC) is a main cause of neonatal morbimortality. Gut prematurity and ischemia-reperfusion injury contribute to NEC and characterize two different scenarios: prematurity and congenital cardiopathy (CC). Our aim is to investigate whether CC worsens NEC gastrointestinal and general prognosis.

Materials and methods. NEC episodes from 2015-2023 were reviewed and classified into CC and non-CC. Patients with focal intestinal perforation were excluded. Data regarding NEC debut and management, surgical timing, intestinal segment involved and short-term outcomes were compared.

Results. Out of 205 neonates, 15 were excluded for unavailable records or uncertain diagnosis. 190 cases were included, 59 with CC. Comparing CC and non-CC, no significant differences were found in weight or age at diagnosis, or NEC stage. Hemodynamic (HD) shock [38.98% vs 24.43% ($p < 0.05$)] and need for vasoactive support at debut were more frequent in CC patients [44.07% vs 23.66% ($p < 0.05$)]. No differences were found regarding need for surgery at debut, length of resected intestine or segment affected or days on parenteral nutrition. CC conditioned longer hospital stay [110.8 \pm 68.4 days vs 68.4 \pm 44.6 ($p < 0.05$)] and higher mortality [30.5 vs 11.5 ($p < 0.05$)].

Conclusions. NEC in CC patients presents more HD instability at debut and worse global prognosis, probably due to inherent cardiovascular compromise, but need for surgery, type of intestinal involvement and short-term outcomes are similar to non-CC NEC.

KEY WORDS: Enterocolitis, necrotizing; Infant, premature; Heart defects, congenital.

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante (ECN) es la urgencia gastrointestinal neonatal más común⁽¹⁾, con graves consecuencias para los pacientes en términos de morbilidad y calidad de vida⁽²⁾. Afecta al 5-7% de los bebés prematuros, especialmente a aquellos con muy bajo peso al nacer⁽³⁾. La mejora de los cuidados neonatales y la aparición de nuevos tratamientos han permitido que aumenten los índices de supervivencia de los bebés prematuros y gran prematuros, incrementándose con

ello la incidencia de la ECN^(2,3). Su patogénesis es multifactorial: prematuridad intestinal, lesión por isquemia-reperfusión y sobrecrecimiento anómalo de las bacterias intestinales⁽²⁾. La cardiopatía congénita (CC) es un factor de riesgo en la ECN^(1,4), con un 1,6-9% de pacientes que desarrollan ECN, a pesar de haber nacido a término^(3,5).

Por ello, se han creado dos entidades distintas^(2,6): la ECN inflamatoria (ECNi, típica de los bebés prematuros, que representa un 85-97% de los casos de ECN⁽⁵⁾) y la ECN cardíaca (ECNc, en la que el desencadenante es una lesión por isquemia-reperfusión). La evidencia respecto a esta hipótesis es contradictoria⁽⁵⁾, con bastantes incógnitas por resolver especialmente en lo que concierne a la cirugía⁽³⁾. El objetivo de nuestro estudio es analizar las variables relacionadas con los resultados quirúrgicos y a corto plazo de la ECN en pacientes CC y no-CC, en busca de diferencias entre ambos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de todos los casos de ECN > IIA según la clasificación modificada de Bell⁽⁷⁾ diagnosticados en nuestra UCI neonatal (UCI-N) entre enero de 2015 y diciembre de 2023. La lista de pacientes se obtuvo de los diagnósticos codificados de "ECN" y de las bases de datos de la Unidad de Cirugía Pediátrica. Los pacientes se dividieron en CC y no-CC. Como CC se consideró toda anomalía cardíaca con cualquier tipo de repercusión hemodinámica, incluido el ductus arterioso persistente (DAP). En este último caso, se llevó a cabo un análisis por separado entre los pacientes de DAP tratados por vía quirúrgica y los tratados por vía farmacológica.

La perforación intestinal focal (PIF) es una forma de daño infligido a la pared intestinal por una situación de isquemia, asociada a ductus arterioso persistente o a la ingesta de AINE, pero sin inflamación ni necrosis⁽⁸⁾, por lo que se considera una entidad distinta a la enterocolitis necrotizante⁽⁹⁾, a consecuencia de lo cual se excluyó desde el principio. Lo mismo sucedió, tras un rápido análisis de los historiales, con los pacientes con rectorragia y diagnóstico incierto de ECN (estadio I según la clasificación de Bell⁽⁷⁾).

Se registró la información identificativa de los pacientes, los datos en el momento del nacimiento (edad gestacional y peso) y las comorbilidades. En los pacientes CC se codificaron y registraron las distintas anomalías, así como el tratamiento recibido y la clasificación como CC cianótica (CCc) o no cianótica (CCnc). Las variables se clasificaron en función de si se correspondían con el episodio de ECN (síntomas, exploración física, gravedad, signos radiológicos, necesidad de soporte hemodinámico y análisis microbiológicos), con la cirugía para la ECN (duración, longitud de la resección, técnica empleada y reintervenciones), con el postoperatorio (inicio de la alimentación enteral, días de alimentación parenteral -AP-) o con el alta (edad, peso, necesidad de soporte nutricional y estado neurológico).

Tabla I. Variables demográficas.

	CC	No-CC	p
Prematuro (%)	52 (88,14%)	121 (92,37%)	0,344
Peso al nacer (g)	1457,6 ± 708,6	1457,6 ± 944,8	0,653
Edad gestacional (semanas)	29,9 ± 4,9	30,6 ± 3,9	0,278

CC: cardiopatía congénita. Se considera prematura cualquier edad gestacional inferior a las 37 semanas.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa Stata 13.1 (StataCorp, College Station, TX, EE.UU.). Las variables se expresaron como media y desviación típica en el caso de las continuas, y como porcentaje en el caso de las categóricas. Se empleó la prueba t de Student para comparar las variables continuas con distribución normal, y la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas con distribución no normal. En el caso de las variables categóricas, se recurrió a la prueba chi cuadrado de Pearson o al test exacto de Fisher. El valor de significación estadística se estableció en $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la UCI-N de nuestro centro se trataron, entre enero de 2015 y diciembre de 2023, 205 casos de ECN, de los cuales se excluyó a 15 por no disponerse de los historiales o por presentar un diagnóstico de ECN incierto. De los 190 casos restantes, 59 presentaban CC (31,05%) y 131 no (68,95%). El 91,05% de los casos de nuestra serie eran prematuros, con un porcentaje similar en ambos grupos, y sin que se hallaran diferencias significativas en términos de peso al nacer [1457,6 ± 944,8 g frente a 1513,3 ± 708,6 g ($p = 0,653$)] (Tabla I).

De las 54 CC, 31 fueron DAP con repercusión hemodinámica. 22/31 fueron manejados con éxito con tratamiento farmacológico, mientras que 9/31 precisaron corrección quirúrgica. Las segundas más frecuentes fueron la estenosis de las ramas pulmonares y la transposición de las grandes arterias, con 5 casos cada una, mientras que de la interrupción del arco aórtico se registraron 4 casos. Las otras 12 cardiopatías se manifestaron en 2 o menos casos (Tabla II). 10 casos presentaban dos CC simultáneas. En total, se registraron 8 casos de CC cianótica, 40 de derivación izquierda-derecha (31 de ellos DAP), 8 obstrucciones del ventrículo derecho y 6 del ventrículo izquierdo.

En cuanto al episodio de ECN, no se observaron diferencias significativas entre los pacientes CC y no-CC ni por lo que respecta a la edad en el momento del inicio de la ECN [19,6 ± 22,5 días frente a 16,1 ± 15,9 ($p = 0,214$)] ni al estadio de la ECN según la clasificación de Bell⁽⁷⁾. El estadio ECN III fue más frecuente en los pacientes no-CC, pero sin significación estadística [59,32% frente a 70,22% estadio II; 40,68%

Tabla II. Cardiopatías congénitas de nuestra serie.

Cardiopatía	Nº de casos
Ductus arterioso persistente con repercusión hemodinámica	31
Tetralogía de Fallot	2
Estenosis de las ramas y las válvulas pulmonares	5
Transposición de las grandes arterias	5
Interrupción del arco aórtico	4
Arterias colaterales aortopulmonares mayores	1
Atresia pulmonar	2
Comunicación interauricular	1
Disfunción ventricular, derrame pericárdico	1
Coartación aórtica	2
Anomalía de Ebstein	1
Defecto del canal auriculoventricular	2
Cardiomiopatía hipertrófica	1
Circulación fetal persistente	2
Derivación sistémica a pulmonar congénita	1
Comunicación interventricular	2
Doble salida ventricular derecha	1

Diez pacientes presentaban 2 cardiopatías diferentes de forma simultánea. El foramen oval permeable no se consideró una cardiopatía en sí mismo, por lo que se excluyó.

frente a 29,77% estadio III ($p=0,334$). Los pacientes CC presentaban una mayor inestabilidad al inicio en forma de shock hemodinámico [38,98% frente a 24,43% ($p=0,041$)], con mayor necesidad de soporte vasoactivo durante el episodio agudo [44,07% frente a 23,66% ($p=0,005$)], siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Tabla III).

En lo que concierne a la cirugía de la ECN, no se hallaron diferencias entre los dos grupos respecto a la necesidad de recurrir a una cirugía de urgencia (20% CC frente a 45% no-CC), la longitud de intestino resecado, el segmento intestinal afectado, o la edad [$27,2 \pm 19,65$ frente a $24,8 \pm 12,31$ ($p=0,703$)] o el peso en el momento de la cirugía (Tabla IV).

Por lo que respecta a los resultados, se obtuvo una diferencia significativa entre los pacientes CC y no-CC en términos de duración de la estancia hospitalaria [$110,8 \pm 68,4$ días frente a $68,4 \pm 44,6$ ($p=0,005$)] y mortalidad [30,5 frente a 11,5 ($p=0,001$)]. No se hallaron diferencias significativas en los días del postoperatorio bajo alimentación parenteral (Tabla V).

En el análisis secundario, no se encontraron diferencias en ninguno de estos parámetros (presentación de la ECN, variables quirúrgicas o resultados) entre los pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico y los que recibieron tratamiento farmacológico.

Tabla III. Inicio de la ECN.

	CC	No-CC	p
Edad en el momento del diagnóstico de la ECN (días)	$19,6 \pm 22,5$	$16 \pm 15,9$	0,214
Estadio II (%)	35 (59,32%)	92 (70,22%)	0,334
Estadio III (%)	24 (40,68%)	39 (29,77%)	
Shock HD al inicio (%)	23 (38,98%)	32 (24,43%)	0,041
Necesidad de soporte HD (%)	26 (44,07%)	31 (23,66%)	0,005
Hallazgos radiológicos			
Neumatosis intestinal	42 (71,19%)	85 (64,89%)	0,393
Gas venoso portal	8 (13,56%)	19 (14,50%)	0,863
Neumoperitoneo	2 (3,39%)	11 (8,4%)	0,206

CC: cardiopatía congénita; HD: hemodinámico. Estadios según la clasificación modificada de Bell.

Tabla IV. Cirugía de la ECN.

	CC	No-CC	p
Necesidad de cirugía (%)	21 (35,59%)	48 (36,64%)	0,889
Necesidad de cirugía al inicio (%)	20 (33,89%)	45 (34,35%)	
Edad en el momento de la cirugía (días)	$24,8 \pm 12,3$	$27,2 \pm 19,6$	0,703
Segmento de colon afectado			
Colon ascendente	6 (54,55%)	13 (39,39%)	0,38
Colon descendente	0 (0%)	1 (3,0%)	0,559
Válvula ileocecal presente	5 (45,45%)	17 (51,52%)	0,728

CC: cardiopatía congénita. Segmento de colon afectado según los informes quirúrgicos.

Tabla V. Resultados.

	CC	No-CC	p
Tiempo en AP (días)	$31,5 \pm 65,3$	$30,76 \pm 107,31$	0,961
Edad en el momento del alta (días)	$110,8 \pm 68,4$	$68,4 \pm 44,6$	0,000
Mortalidad (%)	18 (30,5%)	15 (11,5%)	0,001

CC: cardiopatía congénita; AP: alimentación parenteral. Mortalidad a corto y largo plazo.

DISCUSIÓN

La ECN es una de las patologías gastrointestinales más graves en recién nacidos y bebés prematuros^(1,2). El consenso actual sobre la patogénesis de la ECN es que se trata de una combinación multifactorial de prematuridad intestinal, sobrecrecimiento bacteriano y lesión por isquemia-reperusión que acaba desembocando en una respuesta inflamatoria exagerada en el intestino, con el consiguiente daño a los tejidos⁽²⁾. Fundamentalmente hay dos grupos de pacientes afectados por la ECN^(2,6): los bebés prematuros (sobre todo los de muy bajo peso al nacer⁽³⁾) y los bebés a término con CC^(3,5), lo cual ha llevado a definir dos entidades o patrones en lo que respecta a la patogénesis de la ECN: ECN inflamatoria (ECNi) y ECN cardíaca (ECNc)⁽²⁾. En el caso de la ECNc, la hipótesis consiste en una supuesta activación neutrofílica a través de las interleucinas que se liberan cuando se produce una lesión isquémica por culpa de la hipoperfusión mesentérica⁽²⁾, ya sea por un bajo gasto cardíaco o por robo diastólico, según el tipo de CC^(3,5). El intestino está especialmente expuesto al riesgo de isquemia durante el estado de bajo rendimiento cardíaco postoperatorio debido a la sensibilidad de la circulación esplácica a las catecolaminas endógenas y exógenas, así como a los efectos vasoconstrictores selectivos de la angiotensina⁽⁵⁾. La activación neutrofílica, sumada a la prematuridad del sistema inmunitario intestinal (incapaz de controlar la respuesta inflamatoria), es lo que acaba desembocando en daño tisular, abriendo con ello la puerta a que la flora invada el tejido intestinal y acceda al torrente sanguíneo, con la posterior sepsis y fallo multiorgánico⁽²⁾.

En nuestra serie, un importante porcentaje de pacientes CC eran prematuros, al contrario que lo descrito en la literatura, según la cual la mayoría de los casos de ECN-CC se dan en neonatos a término y con peso normal al nacer^(6,10,11). Esta diferencia podría deberse a que los pacientes prematuros con ductus arterioso persistente se incluyeron en el grupo de las CC cuando el impacto hemodinámico fue significativo. A pesar de que las hipótesis sobre la patogénesis señalan a distintos mecanismos como causantes de la ECN, no está claro que se trate de entidades clínica y quirúrgicamente distintas. Klinke et al.⁽²⁾ llevaron a cabo un estudio retrospectivo en pacientes quirúrgicos de ECN con cirugía cardíaca previa o tratamiento del DAP, analizando también los parámetros de laboratorio y los aspectos histológicos, sin hallar diferencias en los signos clínicos o radiológicos más allá de la edad en el momento del diagnóstico, puesto que los pacientes con ECNc eran mucho más mayores que los pacientes con ECNi⁽²⁾. Nuestro estudio no reveló ninguna diferencia en cuanto a la gravedad de la ECN (según la clasificación de Bell), los síntomas, o los signos al inicio entre los pacientes CC y los no-CC, en consonancia con la literatura. En nuestra serie también analizamos si el inicio de la ECN vino acompañado de inestabilidad hemodinámica, hallando que los pacientes CC presentaban shock y necesidad de fármacos vasoactivos con mayor frecuencia. El motivo probablemente resida en el estado circulatorio inicial de hipoperfusión de estos pacientes, así como en su baja re-

serva cardíaca en caso de condiciones críticas, lo que se refleja en una mayor mortalidad en el hospital en los recién nacidos CC que en los no-CC⁽¹²⁾. Algo similar les sucedió a Cheng et al., que hallaron una mortalidad del 57% en los pacientes de ECN con CC, frente al 20% en los bebés prematuros⁽¹³⁾.

Aunque son pocos los estudios que han analizado específicamente las diferencias en las técnicas quirúrgicas o la necesidad de cirugía, la evidencia sugiere que la gravedad es menor en los bebés con CC, que precisan en menos casos de cirugía de urgencia por perforación intestinal o falta de mejoría de la ECN con el manejo médico^(5,14). Kessler et al.⁽¹⁵⁾ también investigaron las complicaciones gastrointestinales de la ECN, encontrando que los neonatos con CC no presentan más complicaciones que los pacientes sin CC. En nuestro análisis, no se hallaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la necesidad de cirugía de urgencia durante la fase aguda, al contrario que en el estudio de Pickard et al.⁽¹⁴⁾. Por su parte, Bubberman et al.⁽¹⁶⁾ observaron índices de complicaciones comparables entre ambos grupos.

Asimismo, en el grupo de variables relacionadas con la cirugía, estudiamos la localización anatómica de la enfermedad, tomando como hipótesis que la hipoperfusión afecta especialmente a las zonas fronterizas entre distintos territorios vasculares, como pueden ser el ángulo esplénico o el sigmoide (puntos de Griffith y Sudeck)⁽¹⁷⁾. La evidencia disponible en la literatura no arroja hallazgos uniformes, habiéndose encontrado más lesiones en el colon en algunos estudios⁽¹⁶⁾, pero no en otros⁽¹¹⁾. Cozzi et al.⁽¹¹⁾ describieron una ubicación similar de la necrosis en el intestino delgado entre los pacientes con CC y los pacientes con una anatomía cardíaca normal. En otros estudios, Bubberman et al.⁽¹⁶⁾, Díez et al.⁽¹⁸⁾ y Giannone et al.⁽¹⁹⁾ observaron más lesiones derivadas de la ECN-CC en el colon. En nuestro estudio, no hallamos diferencias entre la afectación en el colon y en el intestino delgado, y tampoco entre los segmentos de colon afectados. De hecho, Martos et al. ya describieron la afectación colónica difusa como uno de los rasgos que diferencian la ECN-CC del daño ileal aislado que se observa en la PIF⁽²⁰⁾.

Aunque la necesidad de cirugía puede diferir, se ha observado que la morbimortalidad es significativamente mayor en los pacientes de ECN con CC. Maheshwari et al.⁽⁵⁾ llevaron a cabo una revisión sistemática de la ECN-CC, y descubrieron que hasta la ECN leve manejada con tratamiento médico impedía la alimentación y el aumento de peso, acarreando con ello una estancia hospitalaria prolongada. Nosotros también hallamos una mayor estancia hospitalaria en el grupo CC, estadísticamente significativa en comparación con los pacientes no-CC. En cuanto a la mortalidad, Pickard et al.⁽¹⁴⁾ realizaron un análisis retrospectivo de más de 200 casos de ECN en el que compararon a los pacientes CC con los no-CC, observando un mayor índice de supervivencia en los primeros. Sin embargo, este estudio también ha demostrado ser heterogéneo en lo que respecta a la metodología y los criterios de inclusión, tal y como explican Kashif et al.⁽³⁾. En contraposición a los hallazgos de Pickard et al., Kessler et al.⁽¹⁵⁾ encontraron una mayor

mortalidad global en los pacientes CC, tras haber incluido en su estudio únicamente casos confirmados de ECN (entendidos como estadio II o superior en la clasificación de Bell). Otros estudios arrojan la misma conclusión^(3,11), en consonancia con nuestros resultados, con una mortalidad significativamente mayor en el grupo CC.

Entre las limitaciones de nuestro estudio destacan su carácter retrospectivo (lo que implica que algunos historiales puedan no estar disponibles) y la diferencia de tamaño muestral entre los pacientes CC (59) y los no-CC (131), que podría afectar a la significación estadística de nuestros resultados. Se hacen necesarios nuevos estudios que definan los aspectos quirúrgicos de la ECN con y sin CC, así como los resultados nutricionales.

En conclusión, según nuestro estudio, no existen diferencias fundamentales entre la ECN con y sin CC, lo que sugiere que pueden no ser entidades distintas. La ECN-CC no presenta una mayor necesidad de cirugía o peores resultados a corto plazo. En cuanto a los aspectos quirúrgicos, nuestra evidencia deja entrever que tampoco conllevan resecciones menores o afectación de diferentes zonas del intestino. Lo que sí que descubrimos es que, en los pacientes CC, la ECN presenta una mayor inestabilidad hemodinámica al inicio y un peor pronóstico global, probablemente por culpa del compromiso cardiovascular inherente y de la menor reserva cardíaca.

AGRADECIMIENTOS

A la Unidad de Neonatología y a la UCI Neonatal del Hospital Universitario Vall d'Hebrón por su ayuda en la elaboración de la lista de pacientes de ECN y en la recogida de las variables para conformar la base de datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mukherjee D, Zhang YY, Chang DC, Vricella LA, Brenner JI, Abdullah F. Outcomes analysis of necrotizing enterocolitis within 11 958 neonates undergoing cardiac surgical procedures. *Arch Surg*. 2010; 145(4): 389-92.
2. Klinke M, Wiskemann H, Bay B, Schäfer HJ, Pagerols Raluy L, Reinshagen K, et al. Cardiac and inflammatory necrotizing enterocolitis in newborns are not the same entity. *Front Pediatr*. 2021; 8: 593926.
3. Kashif H, Abuelgasim E, Hussain N, Luyt J, Harky A. Necrotizing enterocolitis and congenital heart disease. *Ann Pediatr Cardiol*. 2021; 14(4): 507-15.
4. Polin RA, Pollack PF, Barlow B, Wigger HJ, Slovis TL, Santulli TV, et al. Necrotizing enterocolitis in term infants. *J Pediatr*. 1976; 89(3): 460-2.
5. Maheshwari A, Roychaudhuri S, Grewal G, Vijayashankar SS, Lavoie P. Necrotizing enterocolitis associated with congenital heart disease-A review article. *Newborn (Clarksville, Md)*. 2022; 1(1): 170-6.
6. Siano E, Lauriti G, Ceccanti S, Zani A. Cardiogenic necrotizing enterocolitis: A clinically distinct entity from classical necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2019; 29(1): 14-22.
7. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986; 33(1): 179-201.
8. Krishnan P, Lotfollahzadeh S. Spontaneous intestinal perforation of the newborn. [Updated 2023 Jun 3]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585031/>
9. 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.
10. Xiao J, Chen M, Hong T, Qu Q, Li B, Liu W, et al. Surgical management and prognosis of congenital choledochal cysts in adults: A single Asian center cohort of 69 cases. *J Oncol*. 2022; 2022: 9930710.
11. Cozzi C, Aldrink J, Nicol K, Nicholson L, Cua C. Intestinal location of necrotizing enterocolitis among infants with congenital heart disease. *J Perinatol*. 2013; 33(10): 783-5.
12. Norman M, Hakansson S, Kusuda S, Vento M, Lehtonen L, Reichman B, et al. Neonatal outcomes in very preterm infants with severe congenital heart defects: An international cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2020; 9(5): e015369.
13. Cheng W, Leung MP, Tam PKH. Surgical intervention in necrotizing enterocolitis in neonates with symptomatic congenital heart disease. *Pediatr Surg Int*. 1999; 15(7): 492-5.
14. Pickard SS, Feinstein JA, Popat RA, Huang L, Dutta S. Short- and long-term outcomes of necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2009; 123(5): e901-6.
15. Kessler U, Hau EM, Kordasz M, Haefeli S, Tsai C, Klimek P, et al. Congenital heart disease increases mortality in neonates with necrotizing enterocolitis. *Front Pediatr*. 2018; 6: 312.
16. Bubberman JM, van Zoonen A, Bruggink JLM, van der Heide M, Berger RMF, Bos AF, et al. Necrotizing enterocolitis associated with congenital heart disease: A different entity? *J Pediatr Surg*. 2019; 54(9): 1755-60.
17. Iacobellis F, Narese D, Berritto D, Brillantino A, Di Serafino M, Guerrini S, et al. Large bowel ischemia/infarction: How to recognize it and make differential diagnosis? A review. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(6): 998.
18. Diez S, Tielech L, Weiss C, Halbfass J, Müller H, Besendörfer M. Clinical characteristics of necrotizing enterocolitis in preterm patients with and without persistent ductus arteriosus and in patients with congenital heart disease. *Front Pediatr*. 2020; 8: 257.
19. Giannone PJ, Luce WA, Nankervis CA, Hoffman TM, Wold LE. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease. *Life Sci*. 2008; 82(7-8): 341-7.
20. Martos Rodríguez M, Guillén G, López-Fernández S, Martín Giménez M, Ruiz CW, Ribes C, et al. Anastomosis near to the ileocecal valve in neonates with focal intestinal perforation, is it safe. *J Matern Neonatal Med*. 2022; 35(25): 7011-4.