

# Evaluación del drenaje peritoneal en la enterocolitis necrosante mediante metodología bayesiana

V. Ibáñez, J. Lucas\*, V. Modesto\*, I. Centelles\*, A. Alberola\*, F. Bordón\*\*

Servicio de Cirugía Pediátrica. \*Servicio de Pediatría. \*\*Servicio de Radiología. Hospital General de Castellón.

## RESUMEN

**Introducción:** El objetivo del presente estudio es evaluar la eficacia del drenaje peritoneal para la enterocolitis necrosante en la práctica clínica.

**Material y métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva (periodo 2000-2006). Se consideró como fracaso del tratamiento la indicación de laparotomía o el exitus del paciente. Variables del estudio: sexo, edad gestacional, peso al nacimiento, Apgar 1 y 5, estadio de Bell modificado, patrón radiológico y tipo de ventilación.

**Resultados:** 25 pacientes fueron diagnosticados de enterocolitis y tratados inicialmente mediante drenaje peritoneal. La distribución según estadios de Bell fue: 13 (52%) Ia, 6 (24%) IIa, 5 (20%) IIb, y 1 (4%) IIIa. La media de la edad gestacional fue de 31,8 ( $\pm 4,2$ ) semanas, y la del peso 1.564 ( $\pm 810$ ) g. Los pacientes con estadio I presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al patrón radiológico (más inespecífico), peso al nacimiento (menor peso) y tipo de ventilación (mayor necesidad de soporte ventilatorio), que los pacientes con estadios II-III. En los 12 casos restantes el drenaje fue efectivo en 5 casos (41,7%) y fracasó en 7 (58,3%). El análisis multivariante (regresión logística) no halló relación entre el resultado y las variables analizadas. El análisis bayesiano de los datos utilizando estudios previos muestra que la probabilidad de que la proporción de éxitos supere el 50% es del 99%.

**Conclusiones:** En nuestro medio el 52% de los drenajes se utilizan en pacientes con baja sospecha clínica, posiblemente en relación con su menor peso y necesidad de ventilación mecánica. En los pacientes afectados, resultó efectivo en un 41,7%. Aunque limitado por el carácter retrospectivo del estudio, esta opción puede ser suficiente en, al menos, el 50% de los pacientes con sospecha de enterocolitis sin neumoperitoneo y con signos de irritación peritoneal a la exploración.

**PALABRAS CLAVE:** Enterocolitis necrosante; Drenaje peritoneal; Teorema de Bayes.

## CLINICAL ASSESSMENT OF PERITONEAL DRAINAGES FOR NECROTIZING ENTEROCOLITIS. A BAYESIAN APPROACH

**Aim:** To assess effectiveness of peritoneal drainages for necrotizing enterocolitis.

**Material and methods:** Retrospective cohort study (years 2000 to 2006). Laparotomy or patient's death were considered as failure. Study variables: sex, gestational age, weight at delivery, Apgar score at minutes 1 and 5, modified Bell score, radiology and ventilatory status.

**Results:** 25 patients were diagnosed with necrotizing enterocolitis and treated with peritoneal drainages. Sample's Bell score was: 13(52%) Ia, 6 (24%) IIa, 5 (20%) IIb, y 1 (4%) IIIa. Mean gestational age was 31,8 ( $\pm 4,2$ ) weeks, and mean weight 1,564 ( $\pm 810$ ) g. Patients classified as Bell I presented statistically significant differences compared with Bell II-III as for radiology (unspecific), delivery weight (lower) and ventilatory status (higher mechanical ventilation rates). For the 12 patients with Bell scores II-III, peritoneal drains were enough for 5 cases (41,7%) and failed in 7 (58,3%), who were operated on. Multivariate analysis (logistic regression) was not able to show any connection with collected variables. However, a bayesian analysis using data from similar studies showed that the probability for drainage success rate to be higher than 50% is 99%.

**Conclusions:** In our centre, 52% of peritoneal drainages were used in patients with low clinical suspect for necrotizing enterocolitis, maybe in relation with their lower body weight and need for ventilatory support. In patients affected with necrotizing enterocolitis, drainages were effective in 41,7%. Although limited for its retrospective nature, our study suggests that peritoneal drainages can be curative in, at least, 50% of patients with necrotizing enterocolitis without pneumoperitoneum and clinical signs of peritonitis.

**KEY WORDS:** Necrotizing enterocolitis; Peritoneal drainages; Bayes theorem.

**Correspondencia:** Dr. V. Ibáñez Pradas. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital General de Castellón. Avda Benicàssim, sn. 12004 Castellón. E-mail: ibanez\_vic@hotmail.com

Trabajo presentado en el IV Congreso Ibérico de Cirugía Pediátrica. Zaragoza, Junio de 2008.

Recibido: Junio 2008

Aceptado: Febrero 2009

## INTRODUCCIÓN

En el año 1977 Ein<sup>(1)</sup> publicó el uso de drenajes peritoneales (DP) para el tratamiento de la enterocolitis necrosante (EN) perforada en 5 pacientes de bajo peso considerados demasiado graves para ser sometidos a cirugía, una idea presentada dos años antes por Marshall<sup>(2)</sup> y calificada en su día como "escandalosa"<sup>(3)</sup>. Aunque el objetivo de los autores era pre-

sentar un método para estabilizar a estos pacientes antes de la cirugía; el hecho de que en los 5 casos se resolviera el cuadro abdominal animó a la presentación de nuevos casos, tras los que llegó a plantearse su uso como una alternativa al tratamiento quirúrgico clásico en un grupo de pacientes con una mortalidad situada entre el 30 y el 50%<sup>(4)</sup>. La creciente bibliografía aparecida en los años posteriores, con la aplicación de drenajes a pacientes con peso superior a los 1.500 g ha desmentido esta premisa y, si bien es cierto que el drenaje puede ser suficiente en algunos casos, su papel exacto en el tratamiento de la EN debe ser definido de forma más precisa.

Al igual que en centros similares de nuestro entorno<sup>(5)</sup>, comenzamos a usar el DP en el año 2000 en 2 pacientes de bajo peso con sospecha de enterocolitis, tras lo que se ha convertido en el tratamiento inicial en este tipo de pacientes. Sin embargo y aunque aparentemente eficaz en muchos de los casos, su uso en nuestro Centro no se ha evaluado. El objetivo del presente estudio es cuantificar la eficacia del DP en la práctica clínica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En nuestro Centro el DP es la primera opción terapéutica en pacientes con diagnóstico clínico de EN y con exploración abdominal sugestiva de peritonitis, o en aquellos con gravedad extrema, como medida de estabilización inicial previa a la cirugía. La colocación del drenaje se realiza en la UCI neonatal bajo anestesia local o aprovechando la sedación del paciente, mediante tubos de drenaje pleural tipo Argyle (calibres 6, 8 ó 10) en la fosa ilíaca derecha, preferentemente. Tras su colocación se extraen muestras del líquido para cultivo, tinción Gram y análisis bioquímico, conectándose posteriormente a una bolsa de recogida de orina, pautando lavados periódicos con suero fisiológico para evitar su obstrucción. La evolución del paciente en base a su situación ventilatoria y hemodinámica es la que determina la actitud a seguir, quedando a criterio del cirujano la realización de una laparotomía exploradora. En los casos tratados sólo con drenaje, la ausencia de débito marca el momento de su retirada.

Se realiza muestreo consecutivo de los pacientes diagnosticados de EN a los que se les implantó un DP (según el procedimiento arriba descrito) en un hospital de 2º nivel entre los años 2000 y 2006. Los datos se obtuvieron mediante revisión de las historias clínicas. Cada historia fue revisada conjuntamente por un pediatra, un cirujano pediátrico y un radiólogo. Se utilizó como definición operativa de EN la presencia de intolerancia digestiva con distensión abdominal, aumento de los requerimientos ventilatorios, empeoramiento del estado ácido-base, trombocitopenia y/o anemia, y disminución en la producción de orina. La ausencia de neumatosis intestinal en la radiología no excluyó el diagnóstico. Cada caso fue clasificado según el estadio de Bell modificado por Walsh y Kliegman<sup>(6)</sup>. Se recogieron variables de filiación, radiología, tipo de ventilación y equilibrio ácido-base (Tabla

**Tabla I** Características de la muestra de estudio

	<i>Bell modificado</i>		<i>p</i>
	<i>Estadio I</i> <i>n (%)</i>	<i>Estadios II-III</i> <i>n (%)</i>	
Ventilación mecánica			0,001
No	1 (7,7)	9 (75)	
Sí	12 (92,3)	3 (25)	
Rx			0,001
Silencio	5 (38,5%)	0	
Neumatosis	0	5 (41,7%)	
Dilatación segmentaria	4 (30,8%)	2 (16,7%)	
Neumoperitoneo	1 (7,7%)	0	
Inespecífico	3 (23,1%)	0	
Vidrio deslustrado	0	5 (41,7%)	
Aspecto líquido			
Seroso	9 (69,2%)	3 (25%)	0,022
Seropurulento	1 (7,7%)	7 (58,3%)	
Serohemático	2 (15,4%)	0	
Fecaloideo	0	2 (16,7%)	
Hemático	1 (7,7%)	0	
	<i>Media (desviación estándar)</i>		
Edad gestacional	30,69 (4,00)	33,17 (4,32)	n.s.
Peso	1.263,46 (678,12)	1.890,83 (841,94)	0,030
Apgar 1	7 (2,12)	7,33 (2,77)	n.s.
Apgar 5	8,85 (1,14)	9 (1,20)	n.s.
Edad al inicio del cuadro (días)	15,46 (22,68)	12,55 (9,41)	n.s.

I). Se consideró como variable resultado principal la respuesta al drenaje, considerando como éxito la resolución del cuadro clínico con restitución del tránsito intestinal (alimentación oral). Se consideró tratamiento fallido tanto el exito del paciente como la cirugía de rescate, siempre y cuando el caso se ajustara a los criterios de EN o se confirmara el diagnóstico en quirófano.

Las variables categóricas se describieron con recuentos y porcentajes (%) y su comparación se realizó con el test de Ji-cuadrado. Las variables cuantitativas se describieron con media  $\pm$  desviación estándar (DE) y se analizaron con el test T de Student o el ANOVA, o con el test U de Mann-Whitney o el de Kruskal-Wallis en función del criterio de normalidad (Shapiro-Wilks,  $p > 0,05$ ). El análisis multivariante se realizó mediante regresión logística, combinando los procedimientos de inclusión y exclusión secuencial. Se consideró estadísticamente significativa la presencia de una  $p < 0,05$ . El software empleado fue el SPSS 12.0.

Para el análisis bayesiano se partió de las distribuciones uniformes no informativas y, mediante el teorema de Bayes, se obtuvieron las distribuciones a posteriori. El análisis se hizo con EpiDat 3.1, un programa de uso libre.

**Tabla II** Características de las muestras utilizadas para el análisis bayesiano

	Muestra actual	Demestre (2002)	Zenciroglu (2005)	p *
n	12	14	14	
Edad gestacional (media ± DE)	33,17 ± 4,3	34 + 4	30,9 + 4,1	0,135
Peso al nacer (media ± DE)	1.890,8 + 841,94	1.882 + 800	1.612 + 568,09	0,541
Edad al drenaje (media ± DE)	11,55 + 8,9	16 + 15	17,33 + 16,15	0,555
Supervivencia	11 (91,6%)	13 (92,8%)	10 (71,4%)	0,21

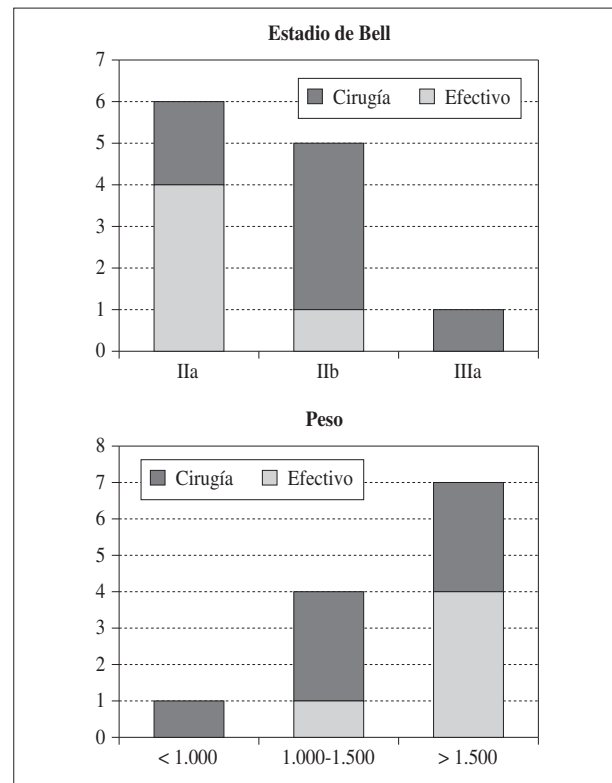
\*ANOVA y Ji-cuadrado

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio 25 pacientes fueron diagnosticados de EN y tratados inicialmente mediante DP. La edad gestacional media fue  $31,7 \pm 4,33$  semanas, y el peso medio  $1.564 \pm 810,65$  g. Como en series similares (7), la edad media de inicio de la sintomatología fue de 14 días  $\pm 17,5$ . Atendiendo a la definición operativa de ENy a los criterios de Bell, 13 pacientes (52%) fueron considerados diagnósticos dudosos y clasificados como simples sospechas (estadio Ia). Los 12 pacientes restantes se distribuyeron de la siguiente forma: 6 (24%) IIa, 5 (20%) IIb, y 1 (4%) IIIa. La comparación entre los pacientes con estadio I y aquellos con estadios II-III mostró que, además de presentar un patrón radiológico más inespecífico, los pacientes con baja sospecha presentaron un menor peso y una mayor incidencia de ventilación mecánica (Tabla I). También el aspecto del líquido peritoneal fue significativamente diferente entre ambos grupos, predominando el seroso en el grupo I, y el seropurulento y fecaloideo en el II (Tabla I)

Como en estudios similares<sup>(8-10)</sup>, sólo consideramos los pacientes con estadio II-III para valorar la eficacia del DP, ya que los pacientes con estadio I eran más compatibles con alteraciones digestivas en contexto de sepsis que con EN o perforación intestinal neonatal, su diagnóstico alternativo. Tres de estos pacientes fueron intervenidos por deterioro clínico, pero en ningún caso se halló afectación intestinal. Respecto a los 12 pacientes con estadio II ó III, el DP fue suficiente en 5 casos (41,6%), mientras que 7 pacientes fueron intervenidos en las 24 horas siguientes. En todos los casos intervenidos se confirmó el diagnóstico de EN, y uno de ellos falleció 6 días después de la cirugía a consecuencia de una sepsis por *Klebsiella pneumoniae*. Las indicaciones para la cirugía fueron: deterioro clínico en 4 casos (57%), líquido fecaloideo tras el drenaje en 2 casos (29%), y masa abdominal en 1 (14%).

No hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes en los que el DP resultó efectivo y los que precisaron cirugía, si bien estos últimos mostraron estadios de Bell más avanzados y en la distribución por pesos predominaron los superiores a 1.500 g (Fig. 1). Se realizó un análisis multivariante con objeto de relacionar las variables del estudio con el resultado, pero una muestra de 12 pacientes con 5 eventos de interés es insuficiente para realizar un análisis



**Figura 1.** Distribución por estadios de Bell y peso al nacimiento según el resultado del drenaje peritoneal.

lisis válido y limita enormemente el número de variables a controlar. Finalmente se realizó con el peso, edad gestacional y estadio de Bell, pero no encontramos relación con ninguna de estas variables.

Dado el pequeño tamaño muestral, nuestra estimación de la eficacia del DP resultó demasiado imprecisa, con un intervalo de confianza al 95% entre 15,1 y 72,3%. Por este motivo intentamos una aproximación distinta al problema mediante el uso de la estadística bayesiana. Esta metodología permite combinar el conocimiento que el investigador tenga *a priori* del problema con la información de su muestra de estudio, obteniendo así una estimación *a posteriori* en la que se combinan las dos informaciones<sup>(11,12)</sup>. Encontramos dos estudios recientes<sup>(5,13)</sup> cuyas muestras presentaban características simi-

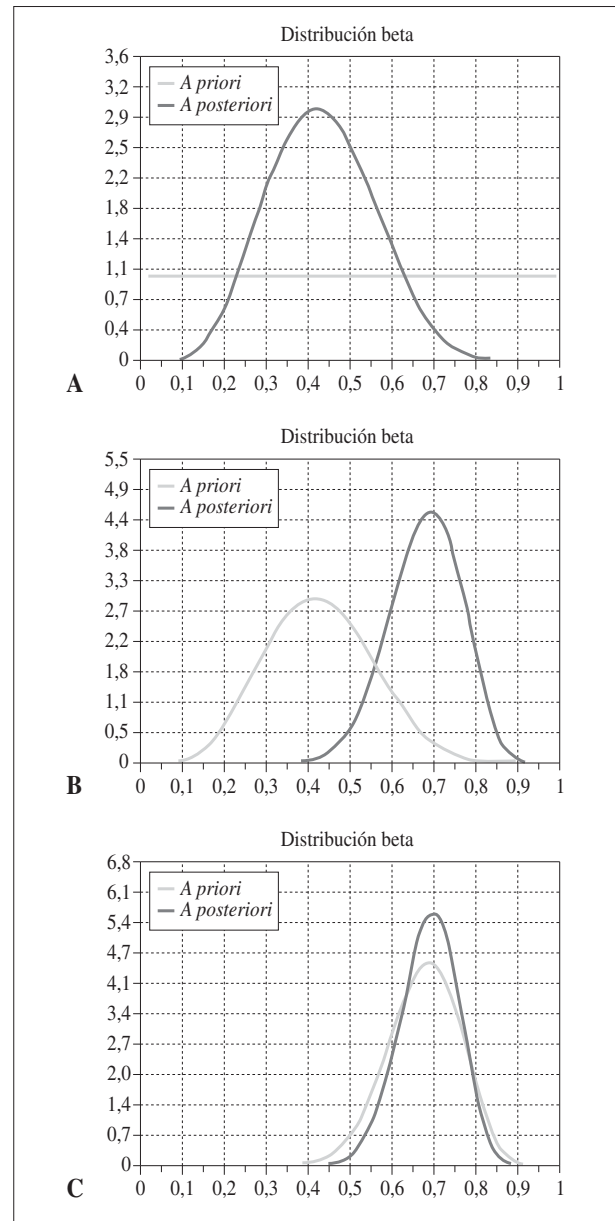
lares a la nuestra (Tabla II), permitiendo así asumir la intercambiabilidad de los datos. En la figura 2 se muestra la progresiva modificación de la estimación del porcentaje de efectividad al combinar nuestros resultados con los datos disponibles. Como puede apreciarse en la figura 2C, tras la adición sucesiva del estudio de Demestre<sup>(5)</sup> y del de Zenciroglu<sup>(13)</sup>, con un 95% de probabilidad la tasa de éxito del DP se sitúa entre 55,1 y 82,4%; y la probabilidad de que el porcentaje de éxitos sea inferior al 40% es prácticamente nula.

## DISCUSIÓN

El uso del DP en la EN es uno más de los aspectos de esta enfermedad sujeto a una gran variabilidad en la práctica médica. Trece años después de su comunicación inicial, Ein<sup>(3)</sup> recomendaba su uso en pacientes con peso inferior a 1.500 g con EN probada, neumoperitoneo, y seguido de cirugía si no existía mejoría en 24 horas, pero progresivamente su utilización se ha ampliado a pacientes de mayor peso —el propio Ein refiere su uso en pacientes de más de 3 kg<sup>(14)</sup>—, sin neumoperitoneo, e independientemente de su gravedad. La mayor parte de la literatura sobre la eficacia de esta medida procede de series de casos con controles históricos que, en muchas ocasiones, se limitaban a muestras muy concretas, definidas en función del peso<sup>(7,15-17)</sup>, de la edad gestacional<sup>(18)</sup> o de la forma de presentación<sup>(19)</sup>, y aunque en los últimos años se han publicado series prospectivas con análisis multivariante<sup>(15)</sup>, tanto la indicación del drenaje como de la laparotomía quedan a criterio del cirujano. A esto habría que añadir la falta de diferenciación entre EN y perforación espontánea neonatal, un cuadro clínico bien diferenciado en el que el DP parece ofrecer mejores resultados. Hasta mediados de los años 80 no se comienzan a diferenciar ambos procesos<sup>(17)</sup>, una situación que no siempre es posible.

Con las limitaciones metodológicas derivadas de los estudios retrospectivos, los datos ofrecían mejores resultados (tanto en supervivencia como en restauración del tránsito intestinal) en pacientes menores de 1.000 g y en los afectados por perforación intestinal idiopática<sup>(17)</sup>. En el año 2001 Lawrence Moss<sup>(20)</sup> confirma mediante un estudio de revisión que los datos disponibles no permiten determinar si un tratamiento es superior al otro, cuestión que sólo puede responderse mediante un ensayo clínico. Cinco años más tarde este mismo autor publicará el primer ensayo clínico sobre una técnica quirúrgica en cirugía pediátrica, comparando ambas opciones en 117 pacientes con peso inferior a 1.500 g y edad gestacional inferior a 34 semanas<sup>(21)</sup>. En este estudio la supervivencia a los 90 días fue similar en ambos grupos (65%), rebatiendo así la idea de que la cirugía suponía un riesgo excesivo para los pacientes de bajo peso, pero también la de que el drenaje sólo es un adyuvante para la posterior cirugía.

En un porcentaje determinado de casos, con independencia del peso o la edad gestacional, el DP puede ser una medida suficiente para revertir la enterocolitis, bien sea por la eli-



**Figura 2.** Evolución del porcentaje estimado de éxitos al combinar la muestra de estudio con la de Demestre (B) y Zenciroglu (C). La línea horizontal de la figura A equivale a la ausencia total de información, situación en la que todos los valores (eje X) tienen la misma probabilidad de ocurrencia.

minación de los detritus y toxinas de la cavidad abdominal, por su efecto sobre los mediadores de la inflamación o por la mejoría producida sobre los parámetros ventilatorios y el metabolismo ácido-base<sup>(9,22)</sup>. Lo que está por determinar es el papel que juega el drenaje en el tratamiento de estos pacientes. Sin embargo esta situación no es diferente a otros aspectos del diagnóstico y tratamiento de la enterocolitis, que no se encuentran bien sistematizados, como puso de manifiesto una reciente encuesta realizada entre cirujanos pediátricos del Reino Unido<sup>(23)</sup>, donde quedó patente no sólo el distinto uso que se hace

del DP, sino también la falta de unanimidad a la hora de indicar la laparotomía o la actitud a seguir durante la cirugía.

El análisis de nuestra serie nos ha permitido, por una parte, confirmar la sospecha de que muchos de los drenajes se utilizaron más como prueba diagnóstica para descartar un foco séptico abdominal en un paciente en principio más vulnerable (menor peso y necesidad de ventilación mecánica), que como un acto terapéutico en el contexto de enterocolitis; y por otra, obtener una estimación de la eficacia esperada de esta medida. La adecuada categorización de los pacientes según su deterioro clínico tendría gran interés, tanto para la elección del tratamiento a seguir, como para indicar la laparotomía de rescate de forma más objetiva. En nuestra serie el estadio de Bell no se ha relacionado con la eficacia del drenaje y, aunque en nuestro caso no es muy valorable dado el limitado tamaño muestral, otras series más amplias han confirmado este hallazgo<sup>(5)</sup>. Otros autores han utilizado escalas de gravedad diferentes, bien desarrolladas ex profeso<sup>(15)</sup>, bien utilizando escalas ya existentes como la SNAPPE-II<sup>(7)</sup>, que pronostica la supervivencia neonatal en base a parámetros fisiológicos.

El pequeño tamaño muestral constituye la principal limitación del estudio, por lo que carece de potencia estadística suficiente para detectar diferencias. Podría argumentarse que los pacientes resueltos sólo con DP hubieran evolucionado bien con el tratamiento médico. Es posible, pero en todos ellos la radiología, exploración abdominal y resultado de la paracentesis fue similar a los operados. La existencia de series similares, como las utilizadas para el análisis bayesiano, sugiere que el DP puede ser suficiente en ciertos casos. El drenaje peritoneal no interfiere con las indicaciones clásicas de la laparotomía, como el neumoperitoneo, masa abdominal a la exploración, aire en porta o líquido fecaloideo en la paracentesis; y en pacientes con exploración patológica pero sin indicaciones absolutas de cirugía, como las citadas anteriormente, constituye una medida tanto diagnóstica, ayudando a precisar el grado de evolución de la enterocolitis, como terapéutica. Sólo un ensayo clínico podría aclarar si una actitud expectante en estos pacientes hubiera producido el mismo resultado pero, a la vista de los datos disponibles, no parece una opción demasiado ética.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ein SH, Marshall DG, Girvan D. Peritoneal drainage under local anesthesia for perforations from necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1977; 12: 963-6.
2. Marshall DG. Peritoneal drainage under local anesthesia for necrotizing enterocolitis perforation. Meeting of Canadian Association of Pediatric Surgeons, Winnipeg, Manitoba. 1975.
3. Ein SH, Shandling B, Wesson D, Filler RM. A 13-year experience with peritoneal drainage under local anesthesia for necrotizing enterocolitis perforation. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 1034-1037.
4. Henry MC, Moss RL. Current issues in the management of necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2004; 28: 221-233.
5. Demestre X, Ginovart G, Figueras-Aloy J, Porta R, Krauel X. Peritoneal drainage as primary management in necrotizing enterocolitis: a prospective study. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1534-9.
6. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179-201.
7. Baird R, Puligandla PS, St Vil D, Dube S, Laberge JM. The role of laparotomy for intestinal perforation in very low birth weight infants. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 1522-5.
8. Bütter A, Flageole H, Laberge JM. The changing face of surgical indications for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 496-499.
9. Dzakovic A, Notrica DM, O'Brian Smith E, Wesson DE, Jaksic T. Primary peritoneal drainage for increasing ventilatory requirements in critically ill neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 730-732.
10. Kosloske AM. Indications for operation in necrotizing enterocolitis revisited. *J Pediatr Surg* 1994; 29: 663-666.
11. Alamo Santana F, Vázquez Polo FJ, Rodríguez Pérez JC. Herramientas para la investigación biomédica: la perspectiva bayesiana (I). *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 265-268.
12. Alamo Santana F, Vázquez Polo FJ, Rodríguez Pérez JC. Herramientas para la investigación biomédica: la perspectiva bayesiana (y II). *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 269-272.
13. Zenciroglu A, Çakmak O, Demirel N, Bas AY, Yılmaz D, Karaman I, et al. Outcome of primary peritoneal drainage for perforated necrotizing enterocolitis: comparison between laparotomy and drainage. *Eur J Pediatr Surg* 2005; 15: 243-247.
14. Janik JS, Ein SH. Peritoneal drainage under local anesthesia for necrotizing enterocolitis (NEC) perforation: A second look. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 565-567.
15. Tepas III JJ, Sharma R, Hudak ML, Garrison RD, Pieper P. Coming full circle: an evidence-based definition of the timing and type of urgent management of very low-birth-weight (<1000 g) infants with signs of acute intestinal perforation. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 418-422.
16. Dimmitt RA, Meier AH, Skarsgard ED, Halamek LP, Smith BM, Moss RL. Salvage laparotomy for failure of peritoneal drainage in necrotizing enterocolitis in infants with extremely low birth weight. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 856-9.
17. Cass DL, Brandt ML, Patel DL, Nuchtern JG, Minifee PK, Wesson DE. Peritoneal drainage as definitive treatment for neonates with isolated intestinal perforation. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1531-1536.
18. Rovin JD, Rodgers BM, Burns RC, McGahren ED. The role of peritoneal drainage for intestinal perforations in infants with and without necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 143-7.
19. Ahmed T, Ein S, Moore A. The role of peritoneal drains in treatment of perforated necrotizing enterocolitis: Recommendations from recent experience. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1468-70.
20. Moss RL, Dimmitt RA, Henry MCW, Geraghty N, Efron B. A meta-analysis of peritoneal drainage versus laparotomy for perforated necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1210-1213.
21. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* 2006; 354: 2225-2234.
22. Moore TC. Successful use of the "patch, drain, and wait" laparotomy approach to perforated necrotizing enterocolitis: is hypoxia-triggered "good angiogenesis" involved?. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 356-363.
23. Rees CM, Hall NJ, Eaton S, Pierro A. Surgical strategies for necrotizing enterocolitis: a survey of practice in the United Kingdom. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005; 90: 152-155.