

Reporte de caso

Choque séptico fulminante neonatal por *Clostridium perfringens*

Neonatal fulminant septic shock by Clostridium perfringens

Álvaro Hoyos O¹✉, Natalí Naranjo B², Luisa López T², Nathalia Vélez S³, Clara Rico P³

Fecha correspondencia:

Recibido: agosto 31 de 2017.

Revisado: febrero 27 de 2018.

Aceptado: junio 19 de 2018.

Forma de citar:

Hoyos O A, Naranjo B N, López T L, Vélez S N, Rico P C. Choque séptico fulminante neonatal por *Clostridium perfringens*. Rev CES Med 2018; 32(3): 270-277.

Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.32.3.8)

[cesmedicina.32.3.8](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.32.3.8)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Sobre los autores:

1. Pediatra especialista en enfermedades infecciosas, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín.

2. Médica hospitalaria, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín.

Comparte



Resumen

Clostridium spp. es un bacilo grampositivos, anaerobio, formador de esporas y ampliamente distribuido en el ambiente. Las infecciones por *Clostridium perfringens* en neonatos son en extremo raras. La sepsis grave por anaerobios, incluyendo el choque séptico, es un evento clínico inusual en este grupo de pacientes. Se reportan dos casos de bacteriemia por *C. perfringens* asociados a choque séptico fulminante en recién nacidos con enterocolitis necrosante grave.

Palabras clave: Bacteriemia; *Clostridium perfringens*; Recién nacido; Choque séptico; Enterocolitis necrosante.

Abstract

Clostridium species are anaerobic, spore, forming gram-positive bacteria that are widely spread in the environment. *Clostridium perfringens* infections in neonates are extremely rare. Severe anaerobic sepsis, including septic shock, is an unusual clinical event in this group of patients. We highlight two cases of *C. perfringens* bacteremia associated with fulminant septic shock in neonates with severe necrotizing enterocolitis.

Keywords: Bacteremia, *Clostridium perfringens*; Newborn; Septic shock; Necrotizing enterocolitis.

Introducción

La sepsis neonatal fulminante ocurre cuando el individuo fallece en menos de 48 horas de iniciada la enfermedad y, en muchas ocasiones, antes de conocer el patógeno asociado y su susceptibilidad a los antibióticos (1). La sepsis fulminante se presenta en neonatos con infecciones invasoras por bacilos gramnegativos incluyendo *Pseudomonas* spp., entre otros (1). La bacteriemia por anaerobios y en particular por *Clostridium perfringens* en pacientes neonatos es bastante inusual y algunos de los casos reportados ocurren en individuos con enterocolitis necrosante grave o asociados a onfalitis, fascitis necrosante o procedimientos quirúrgicos (2-6).

La enterocolitis necrosante es la emergencia gastrointestinal más frecuente durante el período neonatal y cuando se asocia a la presencia de *C. perfringens* suele mostrar un curso clínico más grave y mayor probabilidad de muerte (2,3).

Se presentan dos casos de pacientes neonatos con choque séptico fulminante secundario a bacteriemia por *C. perfringens*. La publicación de los

3. Pediatra unidad de cuidados intensivos neonatal, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín.

casos contó con el aval del Comité de Ética de la Clínica Universitaria Bolivariana y de la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Caso clínico 1

Se trataba de un recién nacido, sexo masculino, hijo de una madre secundigestante de 22 años y sin controles prenatales. Los tamizajes post-parto para infección (presuntiva de VIH, prueba no treponémica reagina plasmática rápida -RPR- y antígeno de superficie para hepatitis B) fueron negativos. El bebé nació en otra institución y fue remitido como traslado primario a esta clínica. Al ingreso se calculó, por test de Ballard, una edad de 29 semanas, con un peso de 855 gr y talla 32 cm. Según la nota de remisión presentó un puntaje de Apgar de 8 y 9 al primer y cinco minutos, respectivamente.

El paciente ingresó a la unidad de cuidados intensivos neonatal con un síndrome de dificultad respiratoria leve que respondió al suministro de oxígeno por cánula, sin requerimiento de soporte ventilatorio o uso de inotrópicos. Según el protocolo institucional se inició nutrición parenteral total, antibióticos de primera línea (ampicilina/amikacina), toma de hemocultivos, paso de catéter epicutáneo y sonda orogástrica sin inicio de alimentación enteral. Al tercer día de vida se comenzó estímulo enteral trófico con adecuada tolerancia. En la institución el uso de probióticos no está protocolizado como parte del manejo de la vía enteral o prevención de con enterocolitis necrosante. Al quinto día el reporte final de los hemocultivos fue negativo y se suspendieron los antibióticos. La evolución fue satisfactoria permitiendo incrementos de volumen a la vía enteral.

La bacteriemia por anaerobios y en particular por *Clostridium perfringens* en pacientes neonatos es bastante inusual.

A los 23 días de vida presentó súbitamente desaturación sostenida, taquicardia y distensión abdominal, por lo que se suspendió la vía enteral, se tomaron hemocultivos (una botella aerobia y una anaerobia) y, ante la sospecha de enterocolitis necrosante grave y sepsis neonatal tardía, se inició cobertura antibiótica de segunda línea (cefepime/metronidazol). Una radiografía de abdomen mostró edema de pared intestinal, distensión de asas generalizadas y neumatosis en flanco derecho (enterocolitis necrosante IIB según la clasificación de Bell: inestabilidad clínica, marcada distensión abdominal, neumatosis focal, distensión de asas y trombocitopenia). Los resultados de los principales paraclínicos se muestran en el [cuadro 1](#).

El paciente continuó con deterioro clínico progresivo, caracterizado por choque, distensión abdominal, deposiciones con moco y sangre; eventualmente requirió soporte ventilatorio e inotrópico. Fue evaluado por el equipo de cirugía infantil que, con base en los hallazgos radiológicos y clínicos, hizo un diagnóstico de enterocolitis necrosante perforada (enterocolitis necrosante IIIB según la clasificación de Bell: inestabilidad clínica, hipotensión, acidosis metabólica, distensión abdominal marcada, neumoperitoneo, distensión de asas y trombocitopenia) y, ante la gravedad del cuadro, realizó drenaje peritoneal urgente.

La condición clínica del paciente empeoró y se caracterizó por hipotensión refractaria sin respuesta al manejo instaurado. El paciente falleció 18 horas luego de iniciado el cuadro. Antes de las primeras 24 horas de tomados los hemocultivos, de la botella anaerobia se reportó la presencia de bacilos grampositivos. La tipificación identificó a *Clostridium perfringens* como causante de la bacteriemia. El hemocultivo de la botella aerobia fue negativo.

Cuadro 1. Principales paraclínicos en dos casos de choque séptico por *C. perfringens*

Paraclínicos	Caso 1	Caso 2
Hemograma	Leucocitos 4 340	Leucocitos 17 590
	Neutrófilos 23,6 %	Neutrófilos 22 %
	Linfocitos 67,1 %	Linfocitos 72 %
	Monocitos 7,1 %	Monocitos 6 %
	Eosinófilos 0,5 %	Eosinófilos 0 %
	Basófilos 1,2 %	Basófilos 0 %
	Hemoglobina 15,4	Hemoglobina 10,8
	Hematocrito 49,9 %	Hematocrito 38,1 %
Gases arteriales	Plaquetas 25 000	Plaquetas 131 000
	pH 6,90, pCO ₂ 24,9 mmHg, PO ₂ 224 mmHg, HCO ₃ 4,8 mEq/L, BE: -2,8. FIO ₂ 100 %	pH 6,72, PCO ₂ 34,5 mmHg, PO ₂ 108,8 mmHg, HCO ₃ 4,4 mEq/L, FIO ₂ 100 %
Ácido láctico	5,65 mmol/L (VR 0,50 – 2,20)	30,8 mmol/L (VR 0,50 – 2,20)
TP	19,1 s; control: 10,9, INR: 1,74	NR
TPT	99,8 s; control: 30, relación: 3,33	NR
Proteína C reactiva	1,32 mg/dL	0,02 mg/dL
Hemocultivo anaeróbico	<i>Clostridium perfringens</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
Cultivo de LCR	NR	Negativo.

NR: no realizado; VR: valor de referencia; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina; LCR: líquido cefalorraquídeo; s: segundos.

Caso clínico 2

Al segundo día de vida presentó palidez, taquipnea, distensión abdominal y deposiciones sanguinolentas, por lo que se suspendió la vía oral y se ordenó radiografía de abdomen con proyección lateral y antero posterior. Las imágenes evidenciaron distensión difusa de asas con neumatosis intestinal sin neumoperitoneo.

Se trataba de un recién nacido a término (37 semanas) con peso bajo para la edad gestacional (2 050 gr) y restricción de crecimiento intrauterino, producto del primer embarazo de una madre de 18 años. El tamizaje gestacional para infecciones fue negativo (presuntiva VIH, prueba no treponémica RPR, antígeno de superficie para hepatitis B e IgG *Toxoplasma*). Se desconocía el estado de portación para *Streptococcus* del grupo B. El parto fue vaginal y sin complicaciones; el bebé presentó una talla de 44 cm, su perímetro cefálico fue de 31 cm, con puntuaciones de Apgar de 9 y 10 al minuto y cinco minutos, respectivamente. Dentro de los antecedentes maternos de importancia se encontró el consumo de psicoactivos (cocaína) durante la gestación.

En las primeras horas de vida el bebé fue alimentado con leche de fórmula, pero presentó hipoglicemias sintomáticas, por lo que se hospitalizó para inicio de soporte con flujo metabólico. Al segundo día de vida presentó palidez, taquipnea, distensión abdominal y deposiciones sanguinolentas, por lo que se suspendió la vía oral y se ordenó radiografía de abdomen con proyección lateral y antero posterior. Las imágenes evidenciaron distensión difusa de asas con neumatosis intestinal sin neumoperitoneo (enterocolitis necrosante IIB según la clasificación de Bell: inestabilidad clínica, distensión abdominal marcada, neumatosis focal, distensión de asas y trombocitopenia) ([figura 1A](#)).

Con base en la clínica y la imaginología se tomaron hemocultivos (una botella aerobia y una anaerobia), reactantes de fase aguda y se inició monoterapia con piperacilina tazobactam por tratarse de una sepsis neonatal de origen abdominal (enterocolitis necrosante).

A las cuatro horas de haberse iniciado el manejo antibiótico el paciente presentó rápido deterioro clínico, consistente en choque y falla ventilatoria que requirieron reanimación hídrica, uso de inotrópicos y ventilación asistida. El choque fue refractario al manejo y se asoció una coloración violácea a nivel abdominal, coagulopatía e hiperlactatemia (ver cuadro).

Una nueva radiografía de abdomen mostró un neumoperitoneo evidente (enterocolitis necrosante IIIB según la clasificación de Bell: inestabilidad clínica, hipotensión, acidosis metabólica, distensión abdominal marcada, neumoperitoneo, distensión de asas y trombocitopenia) ([figura 1B](#)).

Bajo este escenario clínico fue valorado por cirugía infantil que programó una laparotomía exploratoria urgente, encontrando pan-enterocolitis con compromiso de colon e íleon y múltiples perforaciones. En el post operatorio temprano el paciente falleció a pesar de las medidas de soporte. Antes de las primeras 24 horas de tomados los hemocultivos, de la botella anaerobia, se reportó un bacilo grampositivo que se identificó como *Clostridium perfringens*. El hemocultivo de botella aerobia fue negativo.

Antes de las primeras 24 horas de tomados los hemocultivos, de la botella anaerobia, se reportó un bacilo grampositivo que se identificó como *Clostridium perfringens*.



Figura 1. Hallazgos imaginológicos en abdomen en el caso clínico 2. **A.** Distensión generalizada de asas con neumatosis intestinal; **B.** Segunda radiografía: neumoperitoneo (Imágenes cortesía de la Dra. Nathalia Vélez S.)

Discusión

Clostridium perfringens es un bacilo grampositivo encapsulado, anaeróbico, productor de esporas, que se encuentra en la flora habitual del colon (está presente en el 66 % de la población sana) y en el tracto genital femenino. A pesar de su distribución las infecciones por clostridios en fetos y recién nacidos son muy inusuales ([4,6](#)). La sepsis neonatal secundaria a patógenos anaeróbicos se presenta con dos patrones temporales: durante las primeras dos semanas de vida como resultado de una corioamnionitis materna o más tarde como consecuencia de enterocolitis necrosante, onfalitis, fascitis necrosante o cirugías ([5,6](#)).

Las especies de *Clostridium* clínicamente importantes están categorizadas en tres grupos: especies histotóxicas (*C. perfringens*, *C. ramosum*, *C. novyi*, entre otros), enterotoxigénicas (*C. perfringens* y *C. difficile*), y neurotóxicas (*C. tetani* y *C. botulinum*) ([4](#)). *Clostridium perfringens* usualmente coloniza el intestino de los recién nacidos pre-términos (a través del contacto con la flora vaginal materna y con la exposición al ambiente post natal) durante las dos primeras semanas de vida ([5,6](#)). Su presencia en el tracto gastrointestinal neonatal se ha reconocido como un factor de riesgo para

el desarrollo de enterocolitis y los pacientes que finalmente la desarrollan, suelen mostrar un inicio más precoz de los síntomas, un curso más grave y una mayor mortalidad (7).

Se describen cinco tipos de *C. perfringens*: A, B, C, D y E; los tipos A y C son los más frecuentes asociados a enfermedad en los humanos. *Clostridium perfringens* es productor de toxinas entre las que se destacan: toxina alfa, beta, épsilon e iota (8-11). *Clostridium perfringens* no libera toxinas cuando está limitada al torrente sanguíneo; para ello necesita un ambiente anaeróbico como el tejido necrótico o isquémico (10).

La rapidez de la evolución clínica en casos de enfermedad grave e invasora por *C. perfringens* se explica en parte debido a la liberación de toxinas y a la velocidad de duplicación, que ocurre cada siete minutos (10,11). La alfa toxina, de forma directa, suprime la contractilidad miocárdica y contribuye a la profunda hipotensión y reducción súbita de la función cardíaca. La alfa toxina también tiene un efecto inotrópico negativo que impide un aumento del gasto cardíaco compensatorio (5), todo lo anterior puede explicar la refractariedad del choque al manejo médico agresivo.

La bacteriemia por *C. perfringens* es un evento clínico raro que se presenta en individuos con enfermedades debilitantes (diabetes, edad avanzada, enfermedades hepato-biliares e intestinales, neoplasias hematológicas, enfermedad inflamatoria intestinal, trauma sobre el colon o el tracto genital femenino, abuso de drogas intravenosas y hemodialisis). La mortalidad asociada a la sepsis por *C. perfringens* oscila entre el 70 y 100 % (incluyendo neonatos) y de forma característica presentan trombocitopenia, coagulopatía, hiperlactatemia y choque refractario, situaciones similares a las presentadas en los casos informados (10-12). Al igual que en los adultos, los casos de bacteriemia por *C. perfringens* descritos en población neonatal son escasos y algunos asociados a enterocolitis necrosante grave (4,5,13).

La mortalidad asociada a la sepsis por *C. perfringens* oscila entre el 70 y 100 % (incluyendo neonatos) y de forma característica presentan trombocitopenia, coagulopatía, hiperlactatemia y choque refractario.

La enterocolitis necrosante clásica es una enfermedad gastrointestinal grave, usualmente asociada a neonatos prematuros e implica una elevada mortalidad (20-40%) (14). Aunque la patogénesis de la enfermedad no está completamente entendida, se caracteriza por ser un proceso inflamatorio excesivo que se inicia en un intestino inmunoreactivo pero que extiende sus efectos de forma sistémica (15). El momento de inicio de los síntomas es variable, pero parece ser inversamente proporcional a la edad gestacional. La edad promedio de presentación en los recién nacidos pretérmino de 26 semanas es alrededor de los 23 días, mientras que para bebés nacidos alrededor de las 31 semanas es entre los 11 a 15 días. En los recién nacidos cercanos al término puede darse más tempranamente (como en el segundo caso) y asociarse a otras condiciones como uso materno de drogas ilícitas, anomalías intestinales, cardiopatías congénitas o estados de estrés perinatal que alteren el flujo sanguíneo mesentérico (16).

La inflamación aguda de la mucosa intestinal difiere en extensión y localización pudiendo presentar o no perforación (7,14). Los microorganismos asociados a enterocolitis necrosante grave incluyen *Clostridium* spp., *Staphylococcus* coagulasa negativo y diferentes bacilos gramnegativos (14). Sin embargo, y a pesar de la asociación entre enterocolitis necrosante grave y *Clostridium* spp., la bacteriemia por este último microorganismo es en extremo inusual en neonatos que presentan enterocolitis (17).

En un estudio retrospectivo, Noel *et al.* describen los episodios de bacteriemia por anaerobios en un grupo de neonatos, identificados durante 18 años. De los 29 episodios documentados en 28 pacientes, en cinco casos el microorganismo aislado fue *C.*

perfringens. La enfermedad asociada al episodio de bacteriemia fue la enterocolitis necrosante grave perforada en tres de los cinco pacientes. De los tres pacientes con enterocolitis necrosante perforada y bacteriemia, dos la presentaron en las primeras 48 horas de vida, situación similar a lo ocurrido en el caso 2 (3). Es inusual que la enterocolitis necrosante grave se presente en las primeras horas de vida, ya que se asume que la colonización del tracto gastrointestinal por agentes asociados a la enterocolitis y los factores de riesgo son eventos de instauración progresiva.

Chow *et al.* reportan los episodios de bacteriemia ocurridos en neonatos en un período de 3,5 años. Informan de 23 neonatos con bacteriemia por anaerobios de un total de 89 casos (2). El grupo bacteriano más frecuente aislado fue *Bacteroides* spp. con 15 casos. Solo se identificó un caso de bacteriemia por *C. perfringens* y cuyo desenlace fue favorable. Entre los factores perinatales asociados con bacteriemia por anaerobios se destacaron la ruptura prematura de membranas menor de 24 horas, sexo masculino, amnionitis y prematuridad. Los autores no describieron a la enterocolitis necrosante grave como una entidad asociada a la bacteriemia. Además, las características clínicas de la sepsis por anaerobios no difirieron de las reportadas para otras causas de sepsis neonatal (2), lo cual ha sido reportado por otros autores (17,18).

En casos de enterocolitis necrosante grave en neonatos con choque séptico de rápida evolución, debe considerarse tomar siempre hemocultivos para microorganismos anaerobios e iniciar manejo antibiótico empírico de amplio espectro que incluya cobertura para anaerobios, entre ellas a *C. perfringens*.

En un estudio prospectivo de 100 recién nacidos hijos de madres con algún factor de riesgo para infección por anaerobios (rotura prolongada de membranas mayor de 24 horas, líquido amniótico de mal olor, examen vaginal poco higiénico, temperatura materna mayor de 38 °C), Mitra *et al.* encuentran que en cinco recién nacidos se presentó bacteriemia por anaerobios y en cuatro de estos pacientes se aisló *Clostridium* spp. (no se discriminan las especies de *Clostridium*). En ninguno de los casos se presentó infección del cordón umbilical o perforación intestinal (18).

En los casos descritos no es claro si los antecedentes maternos hayan influido en los desenlaces de sus bebés. Sin embargo, ambas madres tenían condiciones que se pueden asociar a la prematuridad y bajo peso, los cuales son factores de riesgo para diversas enfermedades durante el período neonatal. En casos de enterocolitis necrosante grave en neonatos con choque séptico de rápida evolución, debe considerarse tomar siempre hemocultivos para microorganismos anaerobios (19) e iniciar manejo antibiótico empírico de amplio espectro y que incluya cobertura para bacterias anaeróbicas (alternativas antibióticas como penicilinas, metronidazol, carbapenemes) entre ellas a *C. perfringens* (8,9).

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener.

Bibliografía

1. Karlowicz M, Buescher E, Surka A. Fulminant late onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997 and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics* 2000;106:1387-1390. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11099593>
2. Chow AW, Leake RD, Yamauchi T, Anthony BF, Guze LB. The significance of anaerobes in neonatal bacteremia: analysis of 23 cases and review of the literature. *Pediatrics* 1974;54(6):736-745. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4431671>
3. Noel GJ, Laufer DA, Edelson PJ. Anaerobic bacteremia in a neonatal intensive care unit: an eighteen-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7(12):858-862. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3211628>

4. Brook I. Clostridial infections in children: spectrum and management. *Curr Infect Dis Rep* 2015;17(11):47. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26431956>
5. Nicolau Y, Bany-Mohammed F, Carpenter PM and Uy C. Massive pneumatosis without necrosis: A case report of *Clostridium perfringens* sepsis in an extremely low birth weight infant. *J Neonatal Perinatal Med* 2015;8(3):257-261. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26485548>
6. Gallaher KJ, Marks KH. Clostridial infection as a cause of fulminant congenital sepsis neonatorum. *Am J Perinatol* 1991;8(6):370-372. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1814298>
7. Dittmar E, Beyer P, Fischer D, Schâfer V, Schoepe H, Bauer K, et al. Necrotizing enterocolitis of the neonate with *Clostridium perfringens*: diagnosis, clinical course, and role of Alpha toxin. *Eur J Pediatr* 2008;167:891-895. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17952466>
8. Overturf GD. Clostridial intoxication and infection. Cherry, Harrison, Kaplan, Steinbach, Hotez, eds. Feigin and cherry's textbook of pediatric infectious diseases, 7th ed. Elsevier, Saunders, Philadelphia, PA, 2014. p.:1791-1800.e2.
9. Onderdonk AB and Garret WS. Gas gangrene and other *Clostridium*-associated diseases. Mandell, Douglas, and Bennett's, eds. Principles and practice of infectious diseases, 8th ed. Elsevier, Saunders, Philadelphia, PA, 2015. p.:2768-2772.
10. Guiñón-Muñoz L, Landeyro J, Moliona-Borrás A, Gutiérrez-Fornés C. Hemólisis masiva en un caso de sepsis por *Clostridium perfringens*. *Rev Lab Clin* 2013;6(4):176-179. <https://scholar.google.es/scholar?hl=es&q=Hemólisis+masiva+en+un+caso+de+sepsis+por+Clostridium+perfringens&btnG=&lr=>
11. Pita E, Sarmiento A, Bautista A, González M, Agulla J, Camba M. Hemólisis masiva intravascular secundaria a sepsis por *Clostridium perfringens*. *Rev. Esp. Anestesiología. Reanim.* 2010;57:314-316. <https://www.clinicalkey.es#!/content/playContent/1-s2.0-S0034935610702346?returnurl=http:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0034935610702346%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
12. Salmerón A, Pravia M, García M. Sepsis fulminante por *Clostridium perfringens* en una paciente previamente sana. *Emergencias* 2000;12:133-137. https://scholar.google.es/scholar?q=Salmer%C3%B3n+A%2C+Pravia+M%2C+Garc%C3%ADa+M.+Sepsis+fulminante+por+Clostridium+perfringens+en+una+paciente+previamente+sana&btnG=&hl=es&as_sdt=0%2C5
13. Dunkle LM, Brotherton TJ, Feigin R. Anaerobic infections in children: a prospective study. *Pediatrics* 1976;57(3):311-320. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1256941>
14. Alfa MJ, Robson D, David M, Bernard K, Van Caesele P, Harding GK. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with a novel *Clostridium* species in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2002;35 (suppl 1):S101-105. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12173117>

15. Neu J, Walker WA. Necrotizing Enterocolitis. N Engl J Med 2011; 364(3):255-264. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247316>
16. Martinez E, Claire N, Bancalari E. Necrotizing enterocolitis in full-term or near-term infants: risk factors. Biol Neonate 1997;71:292-298. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9167850>
17. Chaney NE. *Clostridium* infection in mother and infant. Am J Dis Child 1980;134:1175-1176. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6255793>
18. Mitra D, Panigrahi D, and Narang A. Anaerobes in neonatal septicaemia: a cause for concern. J Trop Pediatr 1997;43:153-155. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9231635>
19. Iwata K, Takahashi M. Is anaerobic blood culture necessary? If so, who needs it? Am J Med Sci 2008;336(1):58-63. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18626238>