

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

“ENTEROCOLITIS NECROSANTE NEONATAL: FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN”

Requisito previo para optar por el Título Médico

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Muso Guagchinga, Gabriela Elizabeth

Tutora: Md. Esp. Philco Toaza, Priscila Elizabeth

Ambato – Ecuador

Mayo 2024

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema:

“ENTEROCOLITIS NECROSANTE NEONATAL: FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN” desarrollado por Muso Guagchinga Gabriela Elizabeth estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo dela Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Mayo 2024

LA TUTORA

Firmado electrónicamente por:
PRISCILA ELIZABETH PHILCO TOAZA

…….

Dra. Esp. Philco Toaza, Priscila Elizabeth

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión **"ENTEROCOLITIS NECROSANTE NEONATAL: FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN",** como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos.

Ambato, Mayo 2024

LA AUTORA



Firmado electrónicamente por:
GABRIELA ELIZABETH
MUSO GUAGCHINGA

…….

Muso Guagchinga, Gabriela Elizabeth

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Dra. Esp. Philco Toaza, Priscila Elizabeth con cédula de identidad N° 1803339538 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **"ENTEROCOLITIS NECROSANTE NEONATAL: FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN",** autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Mayo 2024



Firmado electrónicamente por:
PRISCILA ELIZABETH PHILCO TOAZA

……

Dra. Esp. Philco Toaza, Priscila Elizabeth

C.C 1803339538

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Muso Guagchinga Gabriela Elizabeth con cédula de identidad N° 0503578833 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **"ENTEROCOLITIS NECROSANTE NEONATAL: FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN",** autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, Mayo 2024

Firmado electrónicamente por:
GABRIELA ELIZABETH
MUSO GUAGCHINGA

……

Muso Guagchinga, Gabriela Elizabeth

C.C 0503578833

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: **"ENTEROCOLITIS NECROSANTE NEONATAL: FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN"** de Muso Guagchinga Gabriela Elizabeth, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Mayo 2024

Para su constancia firma:

……

Presidente

...…… ……

1er Vocal 2 do Vocal

Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria
PENTACIENCIAS
e-ISSN: 2806-5794
https://editorialalema.org/index.php/pentaciencias

CARTA DE ACEPTACIÓN PARA PUBLICACIÓN DE ARTÍCULO

Dra. Leonor de la Concepción Moreno Suárez
Directora del Comité Editorial-Jefe
alema.pentaciencias@gmail.com

Ecuador, 30 de Septiembre del 2023

EDITORIAL ALEMA INTERNACIONAL ORG

Estimados colegas:

Gabriela Elizabeth Muso Guagchinga[1*], Priscila Elizabeth Philco Toaza[2]

[1] Egresada de la Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. Correo: gmuso8833@uta.edu.ec
[2] Docente, Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. Correo: Pe.philco@uta.edu.ec

Me complace informarle que después del proceso de revisión por pares, el artículo **"Enterocolitis Necrosante Neonatal: factores de riesgo y medidas de prevención"** ha sido **ACEPTADO** para ser publicado por la Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria **PENTACIENCIAS** en su Vol. 5, No.6 (Octubre Diciembre), 2023. e-ISSN: 2806-5794.

Saludos cordiales

Firmado electrónicamente por:
LEONOR DE LA CONCEPCION MORENO SUAREZ

Dra. Leonor de la Concepción Moreno Suárez
Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS
Directora del Comité Editorial-Jefe

Revista Científica Arbitrada
Multidisciplinaria PENTACIENCIAS
Ecuador
EDITORIAL ALEMA INTERNACIONAL
Indexada en:

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación fruto de mi esfuerzo y constancia lo dedico primeramente a mi niño Jesús que me ha bendecido durante toda mi carrera con salud y bienestar emocional obteniendo así uno de los anhelos más deseados para mí.

A mis padres Jorge Muso y Blanca Guagchinga quienes son la motivación de mi vida y que con tanto sacrificio me han otorgado la mejor herencia que es el tener una profesión. Gracias por estar siempre conmigo, nunca dejarme caer, levantarme y enseñarme a afrontar los problemas que se presentan en la vida, por enseñarme a valorar todo lo que tengo y demostrarme que, con esfuerzo, dedicación y mucho trabajo se puede alcanzar los sueños, además por impartirme valores y forjar la persona que ahora soy.

A mis hermanos Adrian y Adriana (mis melliz) por su apoyo incondicional y ser la razón que me impulsa para no rendirme y seguir en adelante.

Finalmente, dedico este triunfo a mis 3 pequeños amuletos de la buena suerte, los seres más leales y fieles de la naturaleza, quienes brindan amor incondicional sin pedir nada a cambio, que nada más basta con verlos saltar y mover su colita para que me saquen una sonrisa hasta en los peores momentos, con mucho cariño para Dulce, Tiger y Chiri

Muso Guagchinga, Gabriela Elizabeth

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi familia; abuelitos, tíos y primos que con sus palabras de aliento y motivación en este largo camino me han ayudado a no rendirme y así cumplir mi meta planificada hace 7 años atrás que hoy en día se hacer realidad.

A mis compañeros de estudio, con quienes hemos formado un gran equipo de trabajo y han demostrado que la verdadera amistad si existe.

Finalmente, quiero agradecer a Jordy, quien me ha brindado su apoyo incondicional durante toda la carrera y nos hemos complementado para poder cumplir nuestro sueño y el de nuestros padres, y ahora podemos decir somos médicos.

Gracias a todos por creer y confiar en mí, este logro es nuestro.

Muso Guagchinga, Gabriela Elizabeth

“ENTEROCOLITIS NECROSANTE NEONATAL: FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN”

RESUMEN

La Enterocolitis Necrosante Neonatal (ECN) es una emergencia gastrointestinal grave, que afecta principalmente a los recién nacidos prematuros, su fisiopatología es multifactorial y la gravedad se puede clasificar mediante el sistema de estadificación de Bell. Se realizó una revisión bibliográfica basada en artículos científicos originales, metaanálisis y revisiones sistemáticas obtenidas de diferentes bases de datos y se analizaron los resultados de 66 artículos científicos. Se determinó que el principal factor de riesgo para ECN es la prematuridad, el mismo que influye en los demás factores de riesgo. Los factores de riesgo se clasificaron en maternos y prenatales, perinatales y del parto y factores de riesgo neonatales tempranos y postnatales. Dentro de las medidas de prevención contra la ECN se hallaron a la alimentación con leche materna, la implementación de un protocolo de alimentación estandarizado, la suplementación con probióticos y la restricción del uso de antibióticos. La prematuridad influye en el desarrollo de ECN por ende es importante que se tomen medidas preventivas para evitar partos prematuros. Por otro lado, la lactancia materna es la estrategia más costo-efectiva contra la ECN por lo que se sugiere un mayor apoyo a la lactancia materna y la instauración de bancos de leche humana.

PALABRAS CLAVE: ENTEROCOLITIS NECROSANTE NEONATAL, PREMATURIDAD, LACTANCIA MATERNA, PROBIÓTICOS, PROTOCOLO DE ALIMENTACIÓN ESTANDARIZADO.

“ENTEROCOLITIS NECROSANTE NEONATAL: FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN”

ABSTRACT

Neonatal necrotizing enterocolitis (NEC) is a serious gastrointestinal emergency that primarily affects premature newborns. Its pathophysiology is multifactorial and severity can be classified using the Bell staging system. A bibliographic review was carried out based on original scientific articles, meta-analysis and systematic review obtained from different databases and the results of 66 scientific articles were analyzed. It is determined that the main risk factor for NEC is prematurity, the same one that influences the other risk factors. Risk factors were classified into maternal and prenatal, perinatal and delivery, and early neonatal and postnatal risk factors. Preventive measures against NEC include breastfeeding, implementing a standardized feeding protocol, supplementing with probiotics, and restricting the use of antibiotics. Prematurity influences the development of NEC, so it is important that preventive measures are taken to avoid premature births. On the other hand, breastfeeding is the most cost-effective strategy against NEC, which is why greater suporta for breastfeeding and the installation of human milk banks is suggested.

KEY WORDS: NEONATAL NECROTIZING ENTEROCOLITIS, PREMATURITY, BREASTFEEDING, PROBIOTICS, STANDARDIZED FEEDING PROTOCOL

INTRODUCCIÓN

La Enterocolitis Necrosante Neonatal (ECN) es una emergencia gastrointestinal grave, caracterizada por necrosis intestinal en el íleon, yeyuno y colon(1)(2)(3). La incidencia es variable en distintos países y centros neonatales, con reportes del 7% al 13% con una tendencia al aumento(3)(4). El 90% de los casos se observan en bebés prematuros y con muy bajo peso al nacer (MBPN), menos del 10% de los recién nacidos a término y casi a término también desarrollar la enfermedad y ocurre principalmente en aquellos con cardiopatía congénita(1)(3). Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los bebés prematuros(5)(6). La tasa de mortalidad varía del 15% al 30% (4)(5) y se manifiesta clínicamente con distención abdominal, vómitos, heces con sangre y shock séptico en casos graves, por lo que el diagnóstico y tratamiento tempranos son fundamentales para evitar consecuencias devastadoras(2). Los síntomas de ECN se pueden aliviar mediante tratamientos conservadores como el ayuno, la nutrición parenteral, la reanimación con líquidos, esquemas antibióticos y el mantenimiento del equilibrio ácido base, sin embargo, algunos casos requieren tratamiento quirúrgico(7). La fisiopatología de la ECN es multifactorial y todavía no es tan clara, algunos de los factores que participan en la patogenia son los factores hemodinámicos tales como el deterioro del flujo sanguíneo mesentérico, el estado de gasto cardíaco bajo y shock, vasculatura sistémica anormal; factores intestinales como microbiota intestinal anormal, el tipo de alimentación y alteración de la barrera mucosa(8). Las morbilidades que pueden presentarse son enfermedad del intestino corto, enfermedad hepática asociada con alimentación parenteral, restricción del crecimiento y discapacidades del desarrollo neurológico(5)(9). La gravedad de la ECN se caracteriza por hallazgos clínicos y radiográficos, conocidos como sistema de estadificación de Bell (10). Varias investigaciones afirman que entre los factores de riesgo más comunes se encuentran los de origen materno y prenatal como la corioamionitis o preeclampsia, restricción del crecimiento intrauterino; factores de riesgo perinatales y del parto como la prematuridad, MBPN, cesárea, asfixia fetal; y factores de riesgo neonatales tempranos y

postnatales como síndrome de dificultad respiratoria, sepsis, anemia, transfusión de sangre, cardiopatía congénita, alimentación con fórmula o terapias farmacológicas, entre otros(11)(12)(13).

La identificación de los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de ECN permite la selección de recién nacidos en riesgo de esta enfermedad lo puede contribuir a la implementación de estrategias de prevención y tratamiento temprano para evitar complicaciones o la muerte(14).

Se han propuesto varias estrategias para la prevención de ECN. Es evidente que la alimentación con leche materna puede reducir la incidencia de ECN tanto por la microbiota que proporciona como por la presencia de factores inmunológicos y de crecimiento (15)(16)(17). Altobelli, et al. mencionaron que existe una reducción de riesgo estadísticamente significativa en los bebés que reciben leche materna propia o donada(16). También se han estudiado el uso rutinario de diferentes cepas de probióticos, especialmente Bifidobacterium y Lactobacillus como medida preventiva para reducir la ECN, sin embargo existe una falta de consenso en su uso profiláctico rutinario en cuanto al tipo de probiótico, la dosis requerida, duración de tratamiento y los efectos a largo plazo por lo que se ha sugerido la realización de más estudios(3)(15). Otras medidas de prevención de ECN incluyen la implementación de protocolos de alimentación estandarizados en las UCIN, el uso restrictivo de antibióticos, evitar la supresión de ácido gástrico y el tratamiento de la eritropoyetina recombinante humana(15)(18).

Por lo anteriormente expuesto, la presente revisión bibliográfica tiene como objetivo identificar y analizar los factores de riesgo y medidas de prevención de la ECN mediante una revisión exhaustiva de artículos científicos, proporcionando al lector información que ayudará a reducir la incidencia, riesgo, gravedad y mejorar el pronóstico de esta enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó una revisión bibliográfica observacional y descriptivo basada en artículos y estudios científicos procedentes de revistas científicas de alto impacto dedicadas al ámbito de la salud humana.

Estrategia de búsqueda

En primer lugar, se llevó a cabo una búsqueda de artículos en las bases de datos Google académico y PubMed, también se realizó búsquedas en otras bases de datos como Cochrane, Springer, Dove Medical Press, Baishideng Publishing Group y Science Direct, utilizando la combinación mediante el operador boleano AND de los siguientes términos “Enterocolitis necrotizante” “Neonatal necrotizing enterocolitis” “risk factors” “prevention measures” en revistas médicas certificadas a nivel internacional limitándose en la búsqueda de ensayos controlados aleatorios (ECA) estudios e investigaciones originales, metaanálisis y revisiones sistemáticas que se dedicaban al estudio de ECN, específicamente aquellos que se centraban en los factores de riesgo y medidas de prevención de la enfermedad.

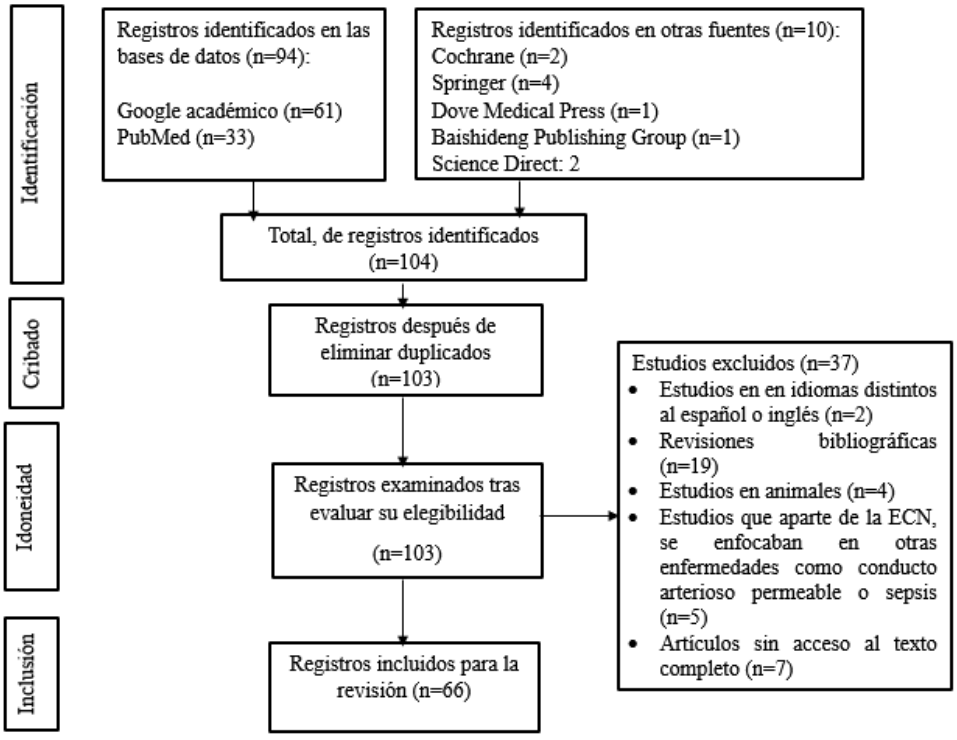
Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron estudios originales, investigaciones clínicas, metaanálisis y revisiones sistemáticas publicadas desde el año 2018 hasta el 2023 enfocados en los factores de riesgo y estrategias o medidas de prevención de ECN. Por otro lado, se excluyeron artículos en idiomas distintos al español o inglés, revisiones bibliográficas, estudios experimentales realizados en animales, artículos sin acceso al texto completo, artículos que se dedicaban a determinar factores de riesgo o medidas de prevención para los casos de ECN asociadas a otras enfermedades como el conducto arterioso permeable o la sepsis.

Extracción y análisis de datos

En la búsqueda inicial se obtuvieron 104 artículos científicos relacionados con el tema y con nuestro objetivo, luego se examinaron los artículos duplicados con el fin de suprimirlos, obteniendo solamente 1 investigación duplicada,

continuamente se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos con lo que se excluyeron 37 ya que no cumplían con los criterios de inclusión. De los 66 artículos restantes se elaboró una tabla con los factores de riesgo y medidas de prevención de ECN más importantes y más frecuentemente estudiados en los artículos científicos. Una vez elaboradas las tablas de factores de riesgo y medidas de prevención se procedió a leer el texto completo de todos los 66 artículos científicos incluidos. La información analizada se estructuró en dos subapartados: factores de riesgo y medidas de prevención. Los factores de riesgo a su vez se analizaron dividiéndolos en factores de riesgo maternos y prenatales, perinatales y del parto, neonatales tempranos y postnatales, en cuanto que las medidas de prevención se analizaron acorde a la frecuencia de importancia según los resultados de los estudios incluidos.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Factores de riesgo

La identificación de los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de ECN puede permitir la selección de neonatos en riesgo de esta enfermedad y esto podría contribuir al desarrollo de estrategias integrales dirigidas a la prevención y tratamiento temprano de esta patología.

Después de la revisión bibliográfica exhaustiva se hallaron 21 factores de riesgo más estudiados en el desarrollo de ECN, los mismos que se enumeran en la tabla 1 y que se describen a continuación.

FACTORES DE RIESGO		
Maternos y prenatales	**Perinatales y del parto**	**Neonatales tempranos y postnatales**
• Ruptura prematura de membranas • Preeclampsia • VIH materno • Diabetes Gestacional	• Prematuridad • Bajo peso al nacer • Baja edad gestacional • Pequeño para la edad gestacional • Cesárea	• Síndrome de dificultad respiratoria y Neumonía • Ventilación mecánica • Asfixia neonatal • Anemia y transfusión de glóbulos rojos • Sepsis neonatal • Cardiopatía congénita • Conducto arterioso permeable • Terapias con antibióticos • Alimentación con fórmula y alimentación parenteral prolongada • Puntajes bajos de Apgar • Estrés oxidativo • Catéteres centrales umbilicales

Tabla 1. Factores de riesgo de ECN

Elaborado por: Gabriela Muso

FACTORES DE RIESGO MATERNOS Y PRENATALES

Ruptura prematura de membranas

Se ha demostrado que la corioamnionitis es un factor significativo en el desarrollo de ECN, tal y como se menciona en dos investigaciones realizadas en Etiopía [AOR: 6,09, (IC 95 % (1,31:28,26)], [AHR ; 2,36 (95 %, IC : 1,19–4,69)] y en un metaanálisis en donde los autores mencionan que la ruptura prematura de membranas aumenta las probabilidades de ECN entre los recién nacidos prematuros y con bajo peso al nacer (OR = 3,81, IC 95%: 1,16–12,52) (2)(19)(20).

Preeclampsia

Varios estudios mencionan que la hipertensión materna inducida por el embarazo aumenta el riesgo posterior del desarrollo de ECN en los recién nacidos prematuros principalmente en aquellos nacidos antes de las 32 semanas de edad gestacional(21)(22). La hipertensión arterial materna provoca isquemia uteroplacentaria lo cual conlleva a una hipoxia fetal y liberación de citoquinas proinflamatorias, factores que están relacionados con el desarrollo de ECN(13). Pamungkas, et.al, en un estudio retrospectivo realizado en Indonesia, menciona que los recién nacidos de madres preeclampticas tienen mayor incidencia de ECN (OR=2.22; IC 95%: 1.5–3.17), estos resultados concuerdan con los obtenidos en un estudio realizado en Taiwan (OR= 1.86, IC del 95% 1.08-3.21, P=0.026) (13)(23).

VIH Materno

Un estudio retrospectivo de 2111 bebés de muy bajo peso al nacer (<1500 g de peso al nacer), demostró que existe una asociación significativa entre el VIH materno y la ECN (P= 0,012), pues los bebés de madres seropositivas tenían 1,52 veces más probabilidades de tener ECN que los bebés de madres seronegativas(1).

Diabetes Gestacional

La incidencia de ECN por diabetes gestacional es tan solo del 2,2%, sin embargo, este factor de riesgo se asocia con la prematuridad 2 a 3 veces

mayor que en mujeres sin diabetes y la prematuridad es el principal factor de riesgo para desarrollar ECN(24)(25).

1. FACTORES DE RIESGO EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS

FACTORES DE RIESGO PERINATALES Y DEL PARTO

Prematuridad-baja edad gestacional y bajo peso al nacer

La prematuridad y el bajo peso al nacer (BPN) son los principales factores de riesgo para el desarrollo de ECN ya que estos bebés poseen funciones metabólicas e inmunitarias débiles sumado a la inmadurez de su mucosa intestinal y el peristaltismo lento del intestino delgado que provoca una inadecuada digestión lo que hace que los residuos de alimentos sean fáciles de retener y fermentar proporcionando un buen ambiente para el sobrecrecimiento bacteriano lo que influye en el daño de las mucosas y la aparición de ECN, además en estos neonatos la inadecuada regulación circulatoria aumenta la susceptibilidad a diversas infecciones y complicaciones(1) (2). Varios estudios a nivel mundial han identificado la fuerte relación entre la prematuridad y el bajo peso al nacer con el desarrollo de ECN. Refat, et. al mencionan en su estudio que la incidencia de ECN entre los recién nacidos prematuros (66,7%) fue mayor que en los recién nacidos a término (33,3%)(26). En un estudio en Reino Unido de 56 bebés nacidos de <24 semanas de gestación el 55,3% fueron tratados por ECN (12). Asimismo en Colombia en un estudio retrospectivo de una serie de autopsias también se demuestra que el 87,7% de los casos con hallazgos anatomopatológicos de ECN fueron recién nacidos pretérminos con un peso inferior a 2500g(27).

Pequeño para la edad gestacional

Los bebés pequeños para la edad gestacional (SGA) tienen un mayor riesgo de ECN, debido a que la restricción del crecimiento modifica el patrón de desarrollo de la estructura intestinal, dando como resultado un intestino con peso, longitud, espesor de la pared, peso de las vellosidades, profundidad de la cripta reducidos y disbiosis intestinal. Estas alteraciones podrían ser las

responsables del desarrollo de ECN(28). Según un estudio observacional retrospectivo realizado en China la progresión ECN en los bebés SGA a la etapa III de Bell vine dada por dos factores que son el bajo peso al nacer y la PCR elevada (28).

Cesárea

El parto por cesárea predispone a una ECN avanzada según un análisis retrospectivo de 1428 recién nacidos prematuros en una UCIN de nivel III ($p = 0,001$) (29). Esto se justifica ya que, durante una cesárea, los factores ambientales (equipo quirúrgico y departo, el aire, otros bebés y trabajadores de la salud) parecen influir más en el microbioma de los bebés nacidos por cesárea a diferencia de los bebés nacidos por parto vaginal(30).

FACTORES DE RIESGO NEONATALES TEMPRANOS Y POSTNATALES

Síndrome de dificultad respiratoria (SDR)- Neumonía

Un metaanálisis que incluyó 52 estudios, concluyó que el SDR y la neumonía constituyen factores de riesgo para ECN, ya que en estas condiciones el cuerpo se vuelve anóxico, por ende, el flujo sanguíneo se redistribuye en todo el cuerpo para garantizar el suministro de oxígeno a los todos los órganos vitales del niño, lo que conlleva a una hipoperfusión intestinal, lo cual causa hipoxia en la mucosa intestinal y daño dando lugar finalmente a la aparición de ECN(2).

Ventilación mecánica

La ventilación mecánica es considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de ECN, así pues, en un estudio realizado en el Hospital de la Paz Madrid se halló que los pacientes con inestabilidad hemodinámica que requirieron ventilación mecánica invasiva presentaron más frecuentemente ECN ($p < 0,0001$) (31). La ventilación mecánica puede estar relacionada indirectamente con una hipoxia o isquemia neonatal lo que restringiría la adecuada circulación hacia los intestinos dando lugar a la ECN(31).

Anemia, transfusión de glóbulos rojos

En los bebés prematuros, tanto la anemia como las transfusiones de glóbulos rojos pueden alterar la perfusión intestinal lo que resulta en hipoxia tisular, metabolismo anaeróbico y aumento de ácido láctico lo que puede causar o aumentar la lesión provocando el desarrollo de ECN(32). La ECN asociada a la transfusión de glóbulos rojos se define como una ECN en la que los signos y síntomas empiezan a aparecer dentro de las 48 horas posteriores a la transfusión de concentrados de glóbulos rojos. Sabry, et.al en su estudio observacional prospectivo determinaron que de los 60 prematuros inscritos en el estudio, el 21,7% desarrollaron ECN en 48 horas después de la transfusión de glóbulos rojos, por lo que llegaron a la conclusión de que mantener a los prematuros sin recibir nada por vía oral antes, durante y después de la transfusión de glóbulos rojos mostró protección estadísticamente significativa contra la ECN ($p<0.05$)(33).

Conducto arterioso permeable

El conducto arterioso permeable (CAP) es una patología común en los recién nacidos prematuros y está relacionado con el desarrollo de ECN. Varias investigaciones sustentan esta teoría. En un estudio que incluyó 1428 neonatos prematuros, la tasa de ECN fue del 18,28% y determinaron que la presencia de CAP fue uno de los factores predisponentes para ECN(29). En otro estudio retrospectivo observacional, que incluyó recién nacidos menores de 32 semanas de gestación, el 75,2% tenían CAP y estos bebés presentaron una mayor tasa de ECN($p<0,001$) (34). Asimismo, en otro estudio retrospectivo multicéntrico se demostró que la presencia de CAP triplicaba el riesgo de ENC grave (Etapa II de Bell) debido a que estos recién nacidos están expuestos a una isquemia local. Además, se demostró que la tasa de mortalidad de los pacientes con ECN aumentó en presencia de Cardiopatía congénita o CAP(6).

Terapias con antibióticos postnatales

Los antibióticos empíricos se usan en los bebés prematuros inmediatamente después del nacimiento debido a la posibilidad de que una infección haya ocasionado el parto prematuro y por el alto riesgo de sepsis en bebés con muy bajo peso al nacer(15). Una corta duración de un tratamiento con antibióticos intravenosos después del nacimiento puede retardar la colonización, permitiendo al sistema inmunológico intestinal un periodo corto de adaptación lo que reduce el riesgo de ECN, en contraste un tratamiento prolongado causa disbiosis intestinal persistente lo que aumenta el riesgo de ECN(15)(35). En un estudio se menciona que del total de 11222 neonatos prematuros, el 89,1% tuvo exposición a antibióticos empíricos (EAE) por sospecha de sepsis de inicio tardío, de los cuales el 63,7% tuvieron EAE ≤ a 72h y el 25,4% a EAE prolongados >72h. Los lactantes con EAE ≤ a 72h tuvieron menor incidencia de ECN en comparación con los lactantes de exposición prolongada (ORa [IC 95%]: 0,58 [0,35-0,96]; p = 0,03)(36). Asimismo, Torres, et.al sugieren que la exposición a los antibióticos de manera prolongada (>5 días) en los recién nacidos prematuros con muy bajo peso puede ocasionar el incremento de organismos potencialmente patógenos, la disminución de la flora intestinal normal, el deterioro de la barrera epitelial intestinal provocando invasión patógena de la pared intestinal y producción de citoquinas inflamatorias lo que puede desencadenar en ECN (p=0,03)(37). Ante lo anteriormente expuesto se sugiere que cada día adicional de exposición a antibióticos durante los primeros días de vida aumenta el riesgo de ECN.

Alimentación con fórmula y alimentación parenteral prolongada

Berhout, et.al en su estudio multicéntrico prospectivo de casos y controles indicaron que la alimentación exclusivamente con fórmula (OR 3,36 [1,40-8,03] p=0.006) y la alimentación parenteral prolongada (OR 1,19 [1,07-1,3] p=0.001) se asociaron con un mayor riesgo de ECN en recién nacidos pretérmino con bajo peso al nacer(14). Esto está de acuerdo con Refat, et al. encontraron en su estudio que el 0,6% de los lactantes diagnosticados con ECN recibieron lactancia materna exclusiva, el 58,3% de los lactantes recibieron alimentación con fórmula exclusivamente y el 11,1% de los lactantes recibieron lactancia materna y alimentación con fórmula(26)..

Puntajes bajos de Apgar

En un estudio retrospectivo realizado en hospitales suizos donde incluyeron 157 pacientes prematuros, con edad gestacional (EG) inferior a 37 semanas, con ECN confirmada (Bell ≥ II) se demostró que las puntuaciones de Apgar menores de 6 al minuto, menores de 7 a los 5 minutos y menores de 8 a los 10 minutos se correlacionaron con ECN grave y aumento de la mortalidad(6), esto concuerda con los resultados encontrados en los estudios realizado en Brasil y países bajos donde los puntajes de Apgar fueron más bajos al minuto (p=0.011) y los 5 minutos (p=0.009) en los recién nacidos con ECN que aquellos sin ECN (38)(39).

Estrés oxidativo

Los recién nacidos y especialmente los bebés prematuros están más expuestos al estrés oxidativo (EO) como resultado de varios estímulos perinatales y defensas antioxidantes defectuosas. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) en concentraciones fisiológicas se comportan como mediadores de las funciones celulares, como la producción de energía y la respuesta inmunitaria. En los bebés prematuros la mucosa intestinal inmadura está expuesta a lesiones constantes debido a la hipoxia, hipotermia o alimentación con fórmula, esto ocasiona un exceso en la producción de ROS induciendo así a la aparición de EO, lo que ocasiona daño celular y tisular a nivel intestinal promoviendo el desarrollo de ECN. También se ha propuesto que la ECN en los prematuros se puede desarrollar debido a una capacidad reducida de las células epiteliales intestinales neonatales para eliminar el EO cuando se exponen a la alimentación enteral(40).

Catéter central umbilical

El uso de un catéter central en el recién nacido permite un mejor manejo en aquellos pacientes enfermos, especialmente en el neonato inmaduro, sin embargo, la aplicación inadecuada de estos dispositivos puede provocar riesgos y complicaciones, así pues, en una revisión sistemática mencionan al cateterismo central como un factor de riesgo para desarrollar ECN(41).

Asimismo, en un estudio de casos y controles realizado en Madrid, el 56,8% de los casos que necesitaron canalización de los vasos umbilicales desarrollaron ECN(31). Este resultado se puede evitar teniendo precaución en la colocación del catéter.

2. FACTORES DE RIESGO EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS TARDÍOS Y NACIDOS A TÉRMINO

FACTORES DE RIESGO NEONATALES TEMPRANOS Y POSTNATALES

Cardiopatía congénita

La ECN afecta principalmente a los RN prematuros. Aunque es raro, la ECN también ocurre en bebés (casi) a término, en los cuales la cardiopatía congénita (CC) actúa como un factor de riesgo. Se ha informado que hasta un tercio de los RN con ECN tienen una CC y que el 3,3% de los bebés con CC han desarrollado ECN. Se ha demostrado que en estos casos la ECN afecta al colon a diferencia de lo que ocurre en los RN prematuros sin CC en donde el intestino delgado es el más afectado. Los bebés con cardiopatía congénita tienen un mayor riesgo de isquemia durante el parto y la transición de la circulación fetal a la neonatal, por ende, están más expuestos a la hipoxia y a la isquemia de los intestinos en los primeros días después del nacimiento(39).

Sepsis

La sepsis es una enfermedad infecciosa grave y en los recién nacidos a término la sepsis constituye una causa subyacente que provoca ECN. Fisiopatológicamente la sepsis desencadena una respuesta inflamatoria que causa una lesión tisular diseminada en respuesta a la hipovolemia, bajo gasto cardíaco, isquemia e hipoxia tisular presentes en la sepsis llegando a afectar a los intestinos del recién nacido(42). La incidencia de ECN en neonatos con sepsis oscila entre el 34% y el 57%(4). En un estudio de cohorte retrospectivo, la incidencia de ECN en lactantes con BPN fue del 35,42% y la sepsis fue considerada como un factor independiente para ECN(7).

Asfixia perinatal

El deterioro en el suministro de oxígeno durante la asfixia neonatal severa daña todos los sistemas de órganos, incluidos el tracto pulmonar y gastrointestinal. Vohra. et.al en su estudio observacional prospectivo indicaron que de 152 neonatos a término asfixiados, 24 presentaron ECN, de los cuales diecisiete tenían ECN de grado I, seis ECN de grado II y uno ECN de grado III(43).

MEDIDAS DE PREVENCIÓN

Las prácticas clínicas recomendadas para reducir la frecuencia y la gravedad de la ECN están dirigidas a reducir la exposición a los factores de riesgo y encontrar intervenciones que prevengan esta enfermedad. Dado que el principal factor de riesgo responsable de la mayoría de los casos de ECN es la prematuridad, la prevención del parto prematuro tendría un impacto en la incidencia de la ECN. Sin embargo, este objetivo no se ha cumplido. En la tabla 2 se mencionan las principales medidas de prevención de la ECN.

PREVENCIÓN/ FACTORES PROTECTORES	**OTRAS ESTRATEGIAS**
• Alimentación con leche materna • Protocolo de alimentación estandarizado	• Suplementación con probióticos • Evitar del uso prolongado de antibióticos • Evitar la supresión del ácido gástrico • Tratamiento con Eritropoyetina recombinante humana

Tabla 2. Medidas de prevención de la ECN

Elaborado por: Gabriela Muso

Uso prenatal de glucocorticoides

La administración de corticosteroides prenatales en amenazas de parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación previene enfermedades y complicaciones graves en el recién nacido, incluido el síndrome de dificultad

respiratoria, hemorragia ventricular y enterocolitis necrotizante, además reduce la mortalidad general(44)(45)(46)(47)(48)(49).

Ante esta aseveración se han realizado varios estudios para comparar los resultados neonatales tempranos de la exposición prenatal a corticosteroides. Upadhya et.al en un estudio de casos y controles compararon el efecto de los corticosteroides prenatales en el periodo prematuro tardío (34 a 36.6 semanas de gestación) en donde la incidencia de ECN entre el grupo expuesto y el no expuesto a corticosteroides prenatales no fue significativa ($p>0,05$)(50), iguales resultados se obtuvieron en otros estudios realizados por la Red de Investigación Neonatal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver(51), en Tanzania(45) y en los centros de la red neonatal Neocosur(47), al igual que el estudio realizado por Baghlaf, et.al (49). donde no hubo ningún efecto de la exposición a corticosteroides prenatales sobre la ECN. Por otro lado, Kim, et.al demostraron que la administración de corticosteroides prenatales entre las semanas 23 y 26 aumentaron la prevalencia de ECN ($p<0,05$)(46). Sin embargo, Travers, et,al en un estudio de cohorte prospectivo en donde participaron 117941 lactantes de 23 a 34 semanas indicaron que los lactantes expuestos a corticosteroides prenatales tuvieron tasas más bajas de enterocolitis necrotizante en etapa 2 o superior o muerte en comparación con los lactantes sin exposición(52). Según los hallazgos anteriores la mayoría de los estudios no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la exposición y no exposición a corticosteroides prenatales entre los resultados neonatales.

Alimentación con leche materna

La leche materna es la estrategia más costo-efectiva para prevenir enfermedades crónicas no transmisibles. Para los bebés prematuros y de muy bajo peso al nacer, la mejor nutrición es la propia leche materna. Varios estudios han demostrado que la leche materna es un factor protector de ECN ya que sus principales componentes inmunológicos como la inmunoglobulina A secretora (IgA), oligosacáridos, leucocitos, citocinas, la L-glutamina, óxido nítrico, factores de crecimiento, etc, regulan la integridad de la barrera intestinal, la colonización bacteriana, atenúan respuestas inflamatorias y

brindan defensas inmunológicas(17). En un estudio de la Universidad de El Cairo, se determinó que la leche materna demostró ser protectora contra la ECN. En este estudio el grupo de caso recibió leche materna y el grupo control recibió leche de fórmula, la incidencia de ECN comprobada fue mayor en el grupo de control (13%) en comparación con el grupo de estudio (5%) (p= 0,027)(53). Asimismo, un metaanálisis de ECA indicó que existe una reducción del riesgo de ECN utilizando leche materna respecto a la fórmula riesgo relativo (RR) = 0,62 (0,42-0,93)(16).

Es necesario que para los bebés con un peso menor a 1500g la leche humana se fortifique. La fortificación se logra agregando a la leche humana un fortificante a base de leche humana pasteurizada de donante (54). Para los bebés prematuros y con muy bajo peso al nacer, si el suministro de la propia leche materna es insuficiente o no está disponible por algún motivo, las formas alternativas de nutrición enteral son la leche humana donada pasteurizada proveniente de bancos de leche humana o la fórmula artificial. En un metaanálisis que incluyó ensayos controlados aleatorios o cuasialeatorios con un total de 1879 recién nacidos prematuros se determinó que la alimentación con fórmula en comparación con la leche materna de donante aumenta el riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante ((RR) típico 1,87; IC del 95%: 1,23 a 2,85)(55).

El calostro, la primera leche producida por las madres después del parto, contiene altas concentraciones de mediadores inmunológicos y factores de crecimiento que pueden estimular el crecimiento y desarrollo intestinal, principalmente en los recién nacidos prematuros(56). Sin embargo, la mayoría de bebés extremadamente prematuros no suelen estar preparados para ser alimentados en los primeros días debido a su incapacidad para recibir alimentación con leche materna por vía oral o inestabilidad clínica por lo que deben ser alimentados por sonda nasogástrica(15) (57). Varios estudios respaldan la administración orofaríngea de calostro para proporcionar inmunoterapia a recién nacidos prematuros entre ellos se destaca los resultados de un ensayo controlado aleatorio en 127 bebés prematuros, en el

que un grupo recibió administración orofaríngea de calostro (AOC) y el grupo control recibió solución salina normal y se demostró que la incidencia de ECN fue menor en el grupo de AOC [2,36% frente a 10,40%, riesgo relativo (RR) 0,23 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,07;0,78)(57).

Protocolo de alimentación estandarizado

Varias UCIN han desarrollado una guía o protocolo de alimentación estandarizado (PAE) para iniciar y avanzar en la alimentación enteral y mejorar la atención nutricional en los recién nacidos prematuros. Los protocolos de alimentación estandarizada varían según la UCIN pero todos abordan un enfoque acerca de: a) la sustancia alimentaria preferida (priorizar leche humana propia, seguido de leche humana donada o fórmula para prematuros), b) avance y fortificación de la alimentación (p.ej., normalmente aumentar las calorías añadiendo un fortificante a 22 kcal/oz después de alcanzar 80-100 ml/kg/día y aumentar a 24 kcal/oz después de alcanzar 120 ml/kg/día), c) criterios para detener y especificar como reiniciar la alimentación una vez realizada (p.ej., si una unidad decide suspender la alimentación durante una transfusión de sangre u otros motivos) d) identificación y manejo de la intolerancia alimentaria y e) inicio y duración de la alimentación enteral trófica (normalmente 10 a 20 ml/kg/día durante 48 a 72 h) (15) (54). Los mejores resultados se obtienen cuando un equipo multidisciplinario participa en la creación, implementación y seguimiento del cumplimiento del protocolo. Varios estudios han demostrado que la implementación de un PAE reduce la incidencia de ECN(54). Así pues, Shah et,al. compararon retrospectivamente los resultados de crecimiento, nutricionales y gastrointestinales en dos cohortes de bebés antes (cohorte 1) y después (cohorte 2) de la implementación de PAE, en donde las probabilidades de ECN fueron menores para la cohorte 2 en un 63% (OR = 0,38; IC del 95 %: 0,142 a 0,993, p = 0,047)(58).

Suplementación con probióticos

Después del nacimiento es vital establecer una colonización microbiana intestinal normal para una adecuada madurez del sistema inmunológico innato

y mantenimiento de la barrera intestinal. El retardo en el inicio de la colonización saprofítica y la alteración de la formación normal de la microbiota intestinal juegan un papel importante en la patogénesis de la ECN en los bebés prematuros(15)(3). Los probióticos son microorganismos vivos que cuando se administran en cantidades adecuadas ayudan al buen estado de la flora intestinal, favorecen el desarrollo de la flora saprófita, producen sustancias antimicrobianas y obstaculizan el crecimiento de bacterias patógenas(3).

Diversos ECA han demostrado la eficacia de diferentes géneros probióticos para prevenir la ECN en prematuros, entre los más estudiados incluyen Bacillus, Bifidobacterium, Lactobacillus, Saccharomyces y mezclas de probióticos(59). Su función depende de las características morfológicas, fisiológicas y bioquímicas de cada género(59).

En un ECA realizado en Irán que se basó en comparar la incidencia de ECN en un grupo que recibió probióticos y en otro que recibió placebo, se reportó que la administración de probióticos disminuye la incidencia de ECN (p=0,007), además el grupo placebo mostró casos de ECN grado II y III, a diferencia del grupo intervención que solo 1 caso presentó ECN grado I (60). Resultados similares se presentaron en un metaanálisis en donde los probióticos redujeron significativamente la incidencia de ECN (estadio II o más) (RR = 0,436, IC 95 % = 0,357–0,531, P < *0,001*)(61).

En un metaanálisis cuyo objetivo era determinar el mejor probiótico para prevenir ECN hallaron que los lactantes prematuros alimentados con *Bifidobacterium* o una mezcla de probióticos tuvieron menor incidencia de ECN en comparación con aquellos que recibieron placebo (*Bifidobacterium* : OR = 0,33, IC del 95 %: 0,13–0,67; mezcla de probióticos: OR = 0,38, IC del 95 %: 0,22–0,61) (59). Otro metaanálisis confirma igualmente que La explicación de estos resultados es que, al ser la flora normal del intestino diversa, la combinación de cepas probióticas es más racional. Asimismo, Bifidobacterium tiene ventaja sobre las demás cepas para prevenir ECN en

bebés prematuros ya que este probiótico posiblemente tenga una mejor afinidad con el intestino inmaduro, reduzca el ácido butírico y regule el factor de crecimiento transformante A1 lo que brinda protección contra las complicaciones en el prematuro(59). Por otro lado, en otro metaanálisis revelaron que la incidencia de ECN fue menor en el grupo que se usó cepas múltiples y lactobacillus con un valor de p = 0,0004 y 0,006 respectivamente(62). El Lactobacillus acidophilus fue el lactobacilo que tuvo un efecto más prometedor para reducir el riesgo de ECN (OR: 0,03, IC del 95%: 0,00-0,21) según un metaanálisis en red(63). Según un estudio en Chile se considera que Lactobacillus Reuteri no modifica la incidencia de ECN pero si disminuye la gravedad, la letalidad y la necesidad de tratamiento quirúrgico(3).

Ante estos resultados se considera que se deben realizar más ensayos para determinar la estrategia óptima de probióticos para prevenir ECN.

Evitar del uso prolongado de antibióticos

Como se mencionó en el acápite de factores de riesgo, los antibióticos usados de manera prolongada ocasionan disbiosis intestinal persistente lo que puede aumentar el riesgo de ECN. Se estima que cada día adicional de exposición a antibióticos a pesar de los hemocultivos estériles aumenta el riesgo de ECN entre un 7% y un 20% por lo que se sugiere que la limitación de la duración de la terapia antibiótica empírica en bebés con cultivos estériles puede reducir la ECN (64).

Evitar la supresión del ácido gástrico

En el recién nacido la acidez gástrica regula la cantidad de microorganismos patógenos que colonizan el intestino, lo que previene eventos infecciosos e inflamatorios que conducen a la ECN. El uso de bloqueadores H2 suprime la acidez gástrica, lo que crea disbiosis del microbioma del intestino aumentando el riesgo de ECN por ende se sugiere que se evite su uso en los recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer(65). Santos, et.al en un metaanálisis demostraron la asociación entre bloqueadores H2 y ECN (OR

combinado: 2,81; IC del 95%: 1,19–6,64; P = 0,02)(66).

Tratamiento con Eritropoyetina humana recombinante (rhEPO)

La rhEPO se usa para tratar la anemia en bebés prematuros en la UCIN pero también funciona como antiinflatorio, antitoxina y antioxidante. Algunos estudios han demostrado que la rhEPO puede prevenir la ECN o mejorar los resultados de los prematuros con ECN(18). En un ensayo clínico aleatorizado prospectivo reveló que el tratamiento con rhEPO redujo significativamente la incidencia de ECN (estadios I, II y III) (12,0 % frente a 17,1 %, *p* = 0,010), asimismo el tratamiento con rhEPO redujo significativamente el número de transfusiones de glóbulos rojos en los casos confirmados de ECN (p=0,004), lo que también disminuye la incidencia de ECN(18).

CONCLUSIONES

La incidencia de ECN se ve afectada por varios factores por lo que se deben realizar intervenciones integrales dirigidas a los factores de riesgo y poner en práctica las medidas o estrategias de prevención para mejorar el pronóstico de los recién nacidos prematuros ya que son los más susceptibles a desarrollar la enfermedad.

La mayoría de los factores de riesgos analizados en esta revisión bibliográfica están vinculados con la prematuridad por lo que se llega a la conclusión una vez más que la prematuridad es el factor de riesgo principal para el desarrollo de ECN, por ende, es necesario que el personal de salud detecte y trate en primera instancia los factores que predisponen al parto prematuro mediante controles prenatales oportunos.

La identificación oportuna de los factores de riesgo que conllevan al desarrollo de ECN, nos ayuda a intervenir rápidamente para disminuir la incidencia o gravedad de la enfermedad mediante la instauración oportuna de estrategias de prevención. A pesar de que existen varias estrategias de prevención en estudio, la alimentación con leche materna ya sea propia o donada es la estrategia más costo-efectiva para prevenir la morbilidad y mortalidad infantil,

además se ha demostrado en todos los estudios analizados ser el mejor factor protector contra la ECN, por lo que se sugiere un mayor apoyo a la lactancia materna y al establecimiento de bancos de leche en las UCIN.

Varios estudios han demostrado la eficacia de diferentes géneros de probióticos para prevenir la ECN en prematuros. Se ha evidenciado que Bifidobacterium tiene una ventaja sobre los demás géneros de probióticos por su mejor afinidad con el intestino inmaduro de los bebés prematuros.

Es necesario la elaboración e instauración de protocolos de alimentación estandarizados en todas las UCIN, con el fin de disminuir la incidencia y gravedad de la enfermedad. El cumplimiento de este debe ser supervisado por un equipo multidisciplinario y así obtener buenos resultados.

La evidencia muestra que existe un mayor riesgo de ECN al usar antibióticos posnatales de manera prolongada o al usar antiácidos como los bloqueadores H2 por ende ser debe restringir o limitar su uso empírico.

Existen otras medias de prevención, pero todavía necesitan ser más estudiadas para poder aplicarlas sin ningún riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Motsisim S, Ballot D. A review of necrotising enterocolitis in very low birth weight babies in a tertiary hospital in Johannesburg. Afr J Paediatr Surg [Internet]. 2023 [cited 2023 Feb 15];20(1):0. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36722571/
2. Su Y, Xu RH, Guo LY, Chen XQ, Han WX, Ma JJ, et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: A meta-analysis. Front Pediatr [Internet]. 2023 Jan 6 [cited 2023 Feb 15];10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36683790/
3. Gutierrez C, Bustos L, Caniulao K, et.al. Intervención con probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros extremos menores de 1500 gramos o de 32 semanas. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2021;119(3):185–91. Available from: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2021/v119n3a08.pdf
4. Wang ZL, An Y, He Y, Hu XY, Guo L, Li QY, et al. Risk factors of necrotizing enterocolitis in neonates with sepsis: A retrospective case-control study. https://doi.org/101177/2058738420963818 [Internet]. 2020 Oct 5 [cited 2023 Feb 15];34. Available from: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2058738420963818
5. Dickison L, Gonzalez-Shalaby C. Reducing Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis: What Is the Recent Evidence and Biologic Plausibility Supporting Probiotics? Adv Neonatal Care [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Feb 15];22(6):513–22. Available from: https://journals.lww.com/advancesinneonatalcare/Fulltext/2022/12000/Reducing_Risk_Factors_for_Necrotizing.7.aspx
6. Kordasz M, Racine M, et al. Risk factors for mortality in preterm infants with necrotizing enterocolitis: a retrospective multicenter analysis. 2022;181:933–9. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-021-04266-x
7. Tan X, Zhou Y, Xu L, Zhang L, Wang J, Yang W. The predictors of necrotizing enterocolitis in newborns with low birth weight: A

retrospective analysis. Med (United States) [Internet]. 2022 Feb 18 [cited 2023 Feb 15];101(7):E28789. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2022/02180/The_predictors_of_necrotizing_enterocolitis_in.8.aspx

8. Kelleher ST, McMahon CJ, James A. Necrotizing Enterocolitis in Children with Congenital Heart Disease: A Literature Review. Pediatr Cardiol [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Feb 15];42(8):1688–99. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00246-021-02691-1
9. Zuiderwijk MO, van der Burg M, Bekker V, Schoenaker MHD. Regulatory T Cells in Development and Prediction of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates: A Scoping Review. Int J Mol Sci 2022, Vol 23, Page 10903 [Internet]. 2022 Sep 18 [cited 2023 Feb 15];23(18):10903. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/23/18/10903/htm
10. Galazka P, Chrzanowska M, Styczynski J. Clinical Spectrum and Outcomes of Neonatal Necrotizing Enterocolitis. In Vivo (Brooklyn) [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Sep 4];35(1):585. Available from: /pmc/articles/PMC7880741/
11. Campos-Martinez AM, Expósito-Herrera J, Gonzalez-Bolívar M, Fernández-Marin E, Uberos J. Evaluation of Risk and Preventive Factors for Necrotizing Enterocolitis in Premature Newborns. A Systematic Review of the Literature. Front Pediatr. 2022 May 17;10:757.
12. Vallant N, Haffenden V, Peatman O, Khan H, Lee G, Thakkar H, et al. Outcomes for necrotising enterocolitis (NEC) in babies born at the threshold of viability: a case–control study. BMJ Paediatr Open [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2023 Feb 15];6(1):e001583. Available from: https://bmjpaedsopen.bmj.com/content/6/1/e001583
13. Yang CC, Tang PL, Liu PY, Huang WC, Chen YY, Wang HP, et al. Maternal pregnancy-induced hypertension increases subsequent neonatal necrotizing enterocolitis risk A nationwide population-based retrospective cohort study in Taiwan. Med (United States) [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Jul 24];97(31). Available from:

https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2018/08030/Maternal_pregnancy_induced_hypertension_increases.97.aspx

14. Berkhout DJC, Klaassen P, Niemarkt HJ, De Boode WP, Cossey V, Van Goudoever JB, et al. Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis: A Prospective Multicenter Case-Control Study. Neonatology [Internet]. 2018 Sep 19 [cited 2023 Jul 27];114(3):277–84. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000489677
15. Jin Y-T, Duan Y, Deng X-K, Lin J. Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants – an updated review. World J Clin Pediatr [Internet]. 2019 Apr 4 [cited 2023 Feb 15];8(2):23. Available from: /pmc/articles/PMC6477149/
16. Altobelli E, Angeletti PM, Verrotti A, Petrocelli R. The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Aug 30];12(5):1–13. Available from: /pmc/articles/PMC7284425/
17. Nolan LS, Parks OB, Good M. A Review of the Immunomodulating Components of Maternal Breast Milk and Protection Against Necrotizing Enterocolitis. Nutrients [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Jul 27];12(1). Available from: /pmc/articles/PMC7019368/
18. Wang Y, Song J, Sun H, Xu F, Li K, Nie C, et al. Erythropoietin prevents necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a randomized controlled trial. J Transl Med [Internet]. 2020 Aug 8 [cited 2023 Jul 27];18(1):308. Available from: /pmc/articles/PMC7414749/
19. Temere BC, Mewahegn AA, Zewudie BT, GebreEyesus FA, Kassaw A, Walle BG, et al. Necrotizing Enterocolitis and Its Predictors Among Preterm Neonates Admitted in Neonatal Intensive Care Units of Gurage Zone Public Hospitals, Southwest Ethiopia, 2021. Pediatr Heal Med Ther [Internet]. 2022 Mar 30 [cited 2023 Feb 15];13:95–102. Available from: https://www.dovepress.com/necrotizing-enterocolitis-and-its-predictors-among-preterm-neonates-ad-peer-reviewed-fulltext-article-PHMT
20. Alene T, et al. Time to occurrence of necrotizing enterocolitis and its predictors among low birth weight neonates admitted at neonatal

intensive care unit of felege hiwot compressive specialized hospital BahirDar, Ethiopia, 2021: A retrospective follow-up study. Front Pediatr [Internet]. 2022;10. Available from: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.959631/full

21. Bossung V, Fortmann MI, Fusch C, Rausch T, Herting E, Swoboda I, et al. Neonatal Outcome After Preeclampsia and HELLP Syndrome: A Population-Based Cohort Study in Germany. Front Pediatr. 2020 Oct 12;8:579293.
22. Tousty P, Fraszczyk-Tousty M, Ksel-Hryciów J, Łoniewska B, Tousty J, Dzidek S, et al. Adverse Neonatal Outcome of Pregnancies Complicated by Preeclampsia. Biomed 2022, Vol 10, Page 2048 [Internet]. 2022 Aug 22 [cited 2023 Jul 24];10(8):2048. Available from: https://www.mdpi.com/2227-9059/10/8/2048/htm
23. Pamungkas S, Irwinda R, Wibowo N. High Morbidity of Preterm Neonates in Pregnancy with Preeclampsia: A Retrospective Study in Indonesia. J South Asian Fed Obstet Gynaecol [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 24]; Available from: https://orcid.org/0000-0002-6260-6273
24. Sahoo MR, Nagasree P, Swetha L, Vasundhara A. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates:a prospective study. Int J Contemp Pediatr [Internet]. 2019 Jun 27 [cited 2023 Jul 24];6(4):1598–602. Available from: https://www.ijpediatrics.com/index.php/ijcp/article/view/2504
25. Persson M, Shah PS, Rusconi F, Reichman B, Modi N, Kusuda S, et al. Association of Maternal Diabetes With Neonatal Outcomes of Very Preterm and Very Low-Birth-Weight Infants An International Cohort Study. JAMA Pediatr [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2023 Jul 24];172(9):867–75. Available from: https://www.researchgate.net/publication/326141031_Association_of_Maternal_Diabetes_With_Neonatal_Outcomes_of_Very_Preterm_and_Very_Low-Birth-Weight_Infants_An_International_Cohort_Study
26. Refat NH, AboEl-Gheit AM, Hasanien SS. Risk factors of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care unit of Assiut University Children Hospital. J Curr Med Res Pract [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul

27];5(4):423. Available from: http://www.jcmrp.eg.net/article.asp?issn=2357-0121;year=2020;volume=5;issue=4;spage=423;epage=428;aulast=Refat

27. Sandoval-Martínez DK, Jaimes-Sanabria MZ, Jiménez-Vargas FL, Chaparro-Zaraza DF, Manrique-Hernández EF. Necrotizing enterocolitis: socio-demographic, clinical and histopathological findings in a series of neonatal autopsies. MedUNAB. 2020 Apr 1;23(1):43–50.
28. Luo L, Dong W, Zhang L, Zhai X, Li Q, Lei X. Correlative Factors of the Deterioration of Necrotizing Enterocolitis in Small for Gestational Age Newborns. Sci Rep [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Sep 2];8(1). Available from: /pmc/articles/PMC5758570/
29. Ongun H, et al. Developing necrotizing enterocolitis: retrospective analysis of 1428 preterm infants at a level-III neonatal intensive care unit over a four years period. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2020;118(6):405–10. Available from: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n6a09e.pdf
30. Giannattasio A, Guarino A. Caesarean-Section and Neonatal Gut Microbiome: Short and Long Term Effects and New Targets for Early Prevention. Nutr Metab (Lond) [Internet]. 2018;1–3. Available from: https://karger.com/anm/article-pdf/73/Suppl. 3/1/2230624/000491812.pdf
31. Nuñez V, Romo M, et al. Factores perinatales en el desarrollo de enterocolitis necrotizante. Un estudio de casos y controles. Cir Pediatr [Internet]. 2018;31(2):90–5. Available from: https://secipe.org/coldata/upload/revista/2018_31-2_90-93.pdf
32. Maheshwari A, Patel RM, Christensen RD. Anemia, Red Blood Cell Transfusions, and Necrotizing Enterocolitis. Semin Pediatr Surg [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Jul 25];27(1):47. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5776697/#:~:text=In the study by Patel,NEC (P%3C0.01).
33. Sabry AM, El Sayed MM, Seddik AM, Aziz NA. Incidence & Risk Factors

for The Development of Transfusion-Associated Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants After Packed red Blood Cells Transfusion. A Prospective-Observational Study. Ann Neonatol J. 2022;4(2):148–69.

34. Montaner A, Serrano I, et al. Persistencia del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino: experiencia en una unidad neonatal de referencia de nivel IIIB. Bol Pediatr Arag Rioj Sor. 2018;48(2):44–50.
35. Shen R, Embleton N, Lyng Forman J, Gale C, Griesen G, Sangild PT, et al. Early antibiotic use and incidence of necrotising enterocolitis in very preterm infants: a protocol for a UK based observational study using routinely recorded data. BMJ Open [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 Aug 25];12(11):e065934. Available from: https://bmjopen.bmj.com/content/12/11/e065934
36. Dierikx TH, Deianova N, Groen J, Vijlbrief DC, Hulzebos C, de Boode WP, et al. Association between duration of early empiric antibiotics and necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter cohort study. Eur J Pediatr [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Jul 27];181(10):3715–24. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-022-04579-5
37. Torres D, Muñoz T, et al. Prolonged initial empirical antibiotic treatment and the risk of morbidity and mortality in very low birthweight infants. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2018;89(600–605):600–5. Available from: https://www.scielo.cl/pdf/rcp/v89n5/en_0370-4106-rcp-00807.pdf
38. Bastos R, Andrade J, Lopes M, et.al. Necrotizing Enterocolitis: Incidence, Risk Factors, and Associated Morbidities in a Large Cohort of Infants with Very Low Birth Weight. Gavin [Internet]. 2023; Available from: https://www.gavinpublishers.com/article/view/necrotizing-enterocolitis-incidence-risk-factors-and-associated-morbidities-in-a-large-cohort-of-infants-with-very-low-birth-weight
39. van der Heide M, Mebius MJ, Bos AF, Roofthooft MTR, Berger RMF, Hulscher JBF, et al. Hypoxic/ischemic hits predispose to necrotizing enterocolitis in (near) term infants with congenital heart disease: a case control study. BMC Pediatr [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Jul

24];20(1):1–8. Available from: https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-020-02446-6

40. Aceti A, Beghetti I, Martini S, Faldella G, Corvaglia L, Mcanulty S. Oxidative Stress and Necrotizing Enterocolitis: Pathogenetic Mechanisms, Opportunities for Intervention, and Role of Human Milk. 2018 [cited 2023 Sep 2]; Available from: https://doi.org/10.1155/2018/7397659
41. Campos-Martinez AM, Expósito-Herrera J, Gonzalez-Bolívar M, Fernández-Marin E, Uberos J. Evaluation of Risk and Preventive Factors for Necrotizing Enterocolitis in Premature Newborns. A Systematic Review of the Literature. Front Pediatr [Internet]. 2022 May 17 [cited 2023 Feb 15];10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35656377/
42. Bordogna A, Bergna A. SEPSIS, SEPSIS SEVERA Y SHOCK SÉPTICO. Ludovica Pediátrica [Internet]. 2018;21(1):21–32. Available from: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/07/908696/05_guias_pi-2018-nro-1.pdf
43. Rohit V, Vivek S, Minakshi B, Divyank P. Respiratory and Gastrointestinal Involvement in Birth Asphyxia. Acad J Ped Neonatol. 2018;6(4).
44. Biedermann R, Schleussner E, Lauten A, et.al. Inadequate Timing Limits the Benefit of Antenatal Corticosteroids on Neonatal Outcome: Retrospective Analysis of a High-Risk Cohort of Preterm Infants in a Tertiary Center in Germany. GebFra Sci [Internet]. 2021;82(0016-5751):317–25. Available from: https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/a-1608-1138.pdf
45. Chawla S, Wyckoff MH, Rysavy MA, Patel RM, Chowdhury D, Natarajan G, et al. Association of Antenatal Steroid Exposure at 21 to 22 Weeks of Gestation With Neonatal Survival and Survival Without Morbidities. JAMA Netw Open [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2023 Aug 27];5(9):e2233331–e2233331. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2796666

46. Kyu Kim J, Hee Hwang J, Hee Lee MI, Sil Chang Y, Soon Park WI. Mortality rate-dependent variations in antenatal corticosteroid-associated outcomes in very low birth weight infants with 23-34 weeks of gestation: A nationwide cohort study. 2020 [cited 2023 Aug 27]; Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240168
47. Herrera TI, Ferreira MCV, Toso A, Villarroel L, Silvera F, Ceriani-Cernadas JM, et al. Neonatal outcomes of antenatal corticosteroids in preterm multiple pregnancies compared to singletons. Early Hum Dev [Internet]. 2019 [cited 2023 Aug 27];130:44–50. Available from: https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.01.008
48. Jing J, Dai Y, Li Y, Zhou P, Li X, Mei J, et al. Single-course antenatal corticosteroids is related to faster growth in very-low-birth-weight infant. BMC Pregnancy Childbirth [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Aug 27];21(1):1–9. Available from: https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-020-03510-w
49. Baghlaf H, Snelgrove JW, Li Q, Huszti E, Mcdonald SD, Asztalos E, et al. One vs 2 courses of antenatal corticosteroids in pregnancies at risk of preterm birth: a secondary analysis of the MACS trial. 2023 [cited 2023 Aug 27]; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101002
50. Upadhya R, Bhavana S, Muralidhar V, Thalan S. Elucidating the Effect of Antenatal Corticosteroids in the Late Preterm Period. J Obstet Ginecoly India [Internet]. 2023;73:107–12. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s13224-022-01664-5
51. Mpinga G, Al-beity FMA, Manji K. Antenatal corticosteroid and early neonatal outcomes among preterm neonates delivered at a tertiary hospital in Tanzania. Afr J Reprod Health [Internet]. 2023 Jul 31 [cited 2023 Aug 27];27(7). Available from: https://www.ajrh.info/index.php/ajrh/article/view/3958
52. Travers CP, Clark RH, Spitzer AR, Das A, Garite TJ, Carlo WA. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. BMJ [Internet].

2017 Mar 28 [cited 2023 Aug 27];356. Available from: https://www.bmj.com/content/356/bmj.j1039

53. El Houchi SZ, Ismail SS, Elmazzahy EA. Own Mother's Milk Protects against Necrotizing Enterocolitis, Sepsis and Poor Outcome of Preterm Infants. Pediatr Sci J [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Aug 24];2(2):157–63. Available from: https://cupsj.journals.ekb.eg/article_246514.html
54. Gephart SM, Hanson C, Wetzel CM, Fleiner M, Umberger E, Martin L, et al. NEC-zero recommendations from scoping review of evidence to prevent and foster timely recognition of necrotizing enterocolitis. Matern Heal Neonatol Perinatol 2017 31 [Internet]. 2017 Dec 18 [cited 2023 Aug 25];3(1):1–14. Available from: https://mhnpjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40748-017-0062-0
55. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane database Syst Rev [Internet]. 2019 Jul 19 [cited 2023 Aug 25];7(7). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31322731/
56. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. Exp Biol Med [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2023 Aug 22];245(2):85. Available from: /pmc/articles/PMC7016421/
57. OuYang X, Yang CY, Xiu WL, Hu YH, Mei SS, Lin Q. Oropharyngeal administration of colostrum for preventing necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants with gestational age ≤ 32 weeks: a pilot single-center randomized controlled trial. Int Breastfeed J [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Aug 24];16(1):1–15. Available from: https://internationalbreastfeedingjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13006-021-00408-x
58. Shah SD, Booth N, Nandula P, Makker K, Cortez J, Sharma R, et al. Effects of standardized feeding protocol on growth velocity and necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants. J Perinatol 2020 411 [Internet]. 2020 Dec 6 [cited 2023 Aug 25];41(1):134–9. Available from: https://www.nature.com/articles/s41372-020-00892-9
59. Bi LW, Yan BL, Yang QY, Li MM, Cui HL, Couce ML. Which is the best

probiotic treatment strategy to prevent the necrotizing enterocolitis in premature infants: A network meta-analysis revealing the efficacy and safety. Med (United States) [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2023 Aug 29];98(41). Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2019/10110/which_is_the_best_probiotic_treatment_strategy_to.49.aspx

60. Bayani G, Mafinezhad S, et.al. Effect of Probiotics on Enteral Milk Tolerance and Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. IJN [Internet]. 2021;12(2):89–94. Available from: https://ijn.mums.ac.ir/article_17382_60a41934e7678c8db2b0eac6016ba16c.pdf
61. Wang H, Meng X, Xing S, Guo B, Chen Y, Pan YQ. Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis and reduce mortality in neonates: A meta-analysis. Med (United States) [Internet]. 2023 Feb 22 [cited 2023 Aug 29];102(8):E32932. Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2023/02220/probiotics_to_prevent_necrotizing_enterocolitis.26.aspx
62. Kurnia B, Rusli R. Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Preterm Infants with Probiotics: A Systematic Review and Meta-analysis. Int J Med Rev [Internet]. 2019 Dec 24 [cited 2023 Aug 29];6(4):122–7. Available from: https://www.ijmedrev.com/article_100704.html
63. Beghetti I, Panizza D, Lenzi J, Gori D, Martini S, Corvaglia L, et al. Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis. Nutrients [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Aug 30];13(1):1–14. Available from: /pmc/articles/PMC7827781/
64. Cuna A, Morowitz MJ, Sampath V. Early antibiotics and risk for necrotizing enterocolitis in premature infants: A narrative review. Front Pediatr. 2023 Feb 14;11:1112812.
65. Green DS, Abdel-Latif ME, Jones LJ, Lui K, Osborn DA. Pharmacological interventions for prevention and treatment of upper gastrointestinal bleeding in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 Jul 2 [cited 2023 Aug 25];2019(7). Available from:

https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011785.pub2/full

66. Santos VS, Freire MS, Santana RNS, Martins-Filho PRS, Cuevas LE, Gurgel RQ. Association between histamine-2 receptor antagonists and adverse outcomes in neonates: A systematic review and meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Aug 26];14(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30947259/