

# ENTEROCOLITIS NECROSANTE NEONATAL: FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN

## *NEONATAL NECROSTING ENTEROCOLITIS: RISK FACTORS AND PREVENTION MEASURES*

Gabriela Elizabeth Muso Guagchinga <sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Egresada de la Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4498-4481>. Correo: [gmuso8833@uta.edu.ec](mailto:gmuso8833@uta.edu.ec)

Priscila Elizabeth Philco Toaza <sup>2</sup>

<sup>2</sup> Docente, Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3324-2148>. Correo: [pe.philco@uta.edu.ec](mailto:pe.philco@uta.edu.ec)

\* Autor para correspondencia: [gmuso8833@uta.edu.ec](mailto:gmuso8833@uta.edu.ec)

### 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 riesgos 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.

## 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 support for breastfeeding and the installation of human milk banks is suggested.*

**Keywords:** Neonatal Necrotizing Enterocolitis; prematurity; breastfeeding; probiotics; standardized feeding protocol.

**Fecha de recibido:** 18/07/2023

**Fecha de aceptado:** 30/09/2023

**Fecha de publicado:** 05/10/2023

## Introducción

La Enterocolitis Necrosante Neonatal (ECN) es una emergencia gastrointestinal grave, caracterizada por necrosis intestinal en el íleon, yeyuno y colon (Motsisim & Ballot, 2023), (Su et al., 2023), (Gutierrez et al., 2021). La incidencia es variable en distintos países y centros neonatales, con reportes del 7% al 13% con una tendencia al aumento (Gutierrez et al., 2021), (Z. L. Wang et al., 2020). 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 (Motsisim & Ballot, 2023), (Gutierrez et al., 2021).

Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los bebés prematuros (Dickison & Gonzalez-Shalaby, 2022), (Kordasz et al., 2022). La tasa de mortalidad varía del 15% al 30% (Z. L. Wang et al., 2020), (Dickison & Gonzalez-Shalaby, 2022) y se manifiesta clínicamente con distensión 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 (Su et al., 2023). 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 (Tan et al., 2022).

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 (Kelleher et al., 2021). Las morbilidades que pueden presentarse son enfermedad del intestino corto, enfermedad hepática asociada con alimentación parenteral, restricción del crecimiento y discapacidades del desarrollo neurológico (Dickison & Gonzalez-Shalaby, 2022), (Zuiderwijk et al., 2022).

La gravedad de la ECN se caracteriza por hallazgos clínicos y radiográficos, conocidos como sistema de estadificación de Bell (Galazka et al., 2021). 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 (Campos-Martinez et al., 2022a), (Vallant et al., 2022), (Yang et al., 2018).

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 (Berkhout et al., 2018).

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 (Jin et al., 2019), (Altobelli et al., 2020), (Nolan et al., 2020). Altobelli, et al. mencionaron que existe una reducción de riesgo estadísticamente significativa en los bebés que reciben leche materna propia o donada (Altobelli et al., 2020).

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 (Gutierrez et al., 2021), (Jin et al., 2019). 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 (Jin et al., 2019), (Y. Wang et al., 2020).

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

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 booleano 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.



Figura 1: 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.

**Tabla 1.** Factores de riesgo de ECN.

Factores de riesgo		
Maternos y prenatales	Perinatales y del parto	Neonatales tempranos y postnatales
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ruptura prematura de membranas</li> <li>• Preeclampsia</li> <li>• VIH materno</li> <li>• Diabetes Gestacional</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prematuridad</li> <li>• Bajo peso al nacer</li> <li>• Baja edad gestacional</li> <li>• Pequeño para la edad gestacional</li> <li>• Cesárea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome de dificultad respiratoria y Neumonía</li> <li>• Ventilación mecánica</li> <li>• Asfixia neonatal</li> <li>• Anemia y transfusión de glóbulos rojos</li> <li>• Sepsis neonatal</li> <li>• Cardiopatía congénita</li> <li>• Conducto arterioso permeable</li> <li>• Terapias con antibióticos</li> <li>• Alimentación con fórmula y alimentación parenteral prolongada</li> <li>• Puntajes bajos de Apgar</li> <li>• Estrés oxidativo</li> <li>• Catéteres centrales umbilicales</li> </ul>

Fuente: Elaboración propia.

### Factores de riesgos 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) (Su et al., 2023)(Temere et al., 2022)(Alene & et al, 2022).

**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(Bossung et al., 2020)(Tousty et al., 2022). 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(Yang et al., 2018). 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) (Yang et al., 2018)(Pamungkas et al., 2022).

**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 (Motsisim & Ballot, 2023).

**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 (Sahoo et al., 2019) (Persson et al., 2018).

## Factores de riesgo en recién nacidos prematuros

### A. 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 (Motsisim & Ballot, 2023) (Su et al., 2023).

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%) (Refat et al., 2020). En un estudio en Reino Unido de 56 bebés nacidos de <24 semanas de gestación el 55,3% fueron tratados por ECN (Vallant et al., 2022). 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 (Sandoval-Martínez et al., 2020).

**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 (Luo et al., 2018). 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 (Luo et al., 2018).

**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 ( $p = 0,001$ ) (Ongun & et al, 2020). Esto se justifica ya que, durante una cesárea, los factores ambientales (equipo quirúrgico y departamento, 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 (Giannattasio & Guarino, 2018).

## 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(Su et al., 2023).

**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 ( $p < 0,0001$ ) (Nuñez et al., 2018). 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(Nuñez et al., 2018).

**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(Maheshwari et al., 2019). 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 ( $p < 0,05$ )(Sabry et al., 2022).

**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(Ongun & et al, 2020). 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( $p < 0,001$ ) (Montaner et al., 2018). 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(Kordasz et al., 2022).

**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(Jin et al., 2019). 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(Jin et al., 2019)(Shen et al., 2022). 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  $\leq$  a 72h y el 25,4% a EAE prolongados  $>72$ h. Los lactantes con EAE  $\leq$  a 72h tuvieron menor incidencia de ECN en comparación con los lactantes de exposición prolongada (ORa [IC 95%]: 0,58 [0,35-0,96];  $p = 0,03$ )(Dierikx et al., 2022).

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 ( $p=0,03$ )(Torres et al., 2018). 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(Berkhout et al., 2018). 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(Refat et al., 2020)..

**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 ( $Bell \geq II$ ) 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(Kordasz et al., 2022), 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 (Bastos et al., 2023)(van der Heide et al., 2020).

**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(Aceti et al., 2018).

**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 (Campos-Martinez et al., 2022b). 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 (Nuñez et al., 2018). Este resultado se puede evitar teniendo precaución en la colocación del catéter.

## Factores de riesgo en recién nacidos prematuros tardíos y nacidos a término

### A. 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 (van der Heide et al., 2020).

**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 (Bordogna & Bergna, 2018). La incidencia de ECN en neonatos con sepsis oscila entre el 34% y el 57% (Z. L. Wang et al., 2020). 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 (Tan et al., 2022).

### 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 (Rohit et al., 2018).

### 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.

**Tabla 2.** Medidas de prevención de la ECN.

Prevención/ Factores protectores	Otras estrategias
<ul style="list-style-type: none"> <li>Alimentación con leche materna</li> <li>Protocolo de alimentación estandarizado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suplementación con probióticos</li> <li>Evitar del uso prolongado de antibióticos</li> <li>Evitar la supresión del ácido gástrico</li> <li>Tratamiento con Eritropoyetina recombinante humana</li> </ul>

**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 (Biedermann et al., 2021) (Chawla et al., 2022) (Kyu Kim et al., 2020) (Herrera et al., 2019) (Jing et al., 2021) (Baghlaf et al., 2023).

Ante esta aseveración se han realizado varios estudios para comparar los resultados neonatales tempranos de la exposición prenatal a corticosteroides. Upadhy 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 ( $p > 0,05$ ) (Upadhy et al., 2023), 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 (Mpinga et al., 2023), en Tanzania (Chawla et al., 2022) y en los centros de la red neonatal Neocosur (Herrera et al., 2019), al igual que el estudio realizado por Baghlaf, et.al (Baghlaf et al., 2023). 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 ( $p < 0,05$ ) (Kyu Kim et al., 2020). 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 (Travers et al., 2017). 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 (Nolan et al., 2020).

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%) ( $p= 0,027$ )(El Houchi et al., 2022). 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)(Altobelli et al., 2020).

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 (Gephart et al., 2017). 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)(Quigley et al., 2019).

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(Meister et al., 2020). 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(Jin et al., 2019) (OuYang et al., 2021). 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)(OuYang et al., 2021).

**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) (Jin et al., 2019) (Gephart et al., 2017).

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(Gephart et al., 2017). 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,  $p = 0,047$ )(Shah et al., 2020).

**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(Jin et al., 2019)(Gutierrez et al., 2021). 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 saprofita, producen sustancias antimicrobianas y obstaculizan el crecimiento de bacterias patógenas(Gutierrez et al., 2021).

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(Bi et al., 2019). Su función depende de las características morfológicas, fisiológicas y bioquímicas de cada género(Bi et al., 2019).

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 (Bayani et al., 2021). 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,  $P < 0,001$  )(H. Wang et al., 2023).

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) (Bi et al., 2019). 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(Bi et al., 2019). 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(Kurnia & Rusli, 2019). 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(Beghetti et al., 2021). 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(Gutierrez et al., 2021).

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 (Cuna et al., 2023).
- **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(Green et al., 2019). 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)(Santos et al., 2019).
- **Tratamiento con Eritropoyetina humana recombinante (rhEPO):** La rhEPO se usa para tratar la anemia en bebés prematuros en la UCIN pero también funciona como antiinflamatorio, antitoxina y antioxidante. Algunos estudios han demostrado que la rhEPO puede prevenir la ECN o mejorar los resultados de los prematuros con ECN(Y. Wang et al., 2020). 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(Y. Wang et al., 2020).

## 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 se 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

- Aceti, A., Beghetti, I., Martini, S., Faldella, G., Corvaglia, L., & Mcanulty, S. (2018). Oxidative Stress and Necrotizing Enterocolitis: Pathogenetic Mechanisms, Opportunities for Intervention, and Role of Human Milk. <https://doi.org/10.1155/2018/7397659>
- Alene, T., & et al. (2022). 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*, 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.959631>
- Altobelli, E., Angeletti, P. M., Verrotti, A., & Petrocelli, R. (2020). The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 12(5), 1–13. <https://doi.org/10.3390/NU12051322>
- Baghlaif, H., Snelgrove, J. W., Li, Q., Huszti, E., Mcdonald, S. D., Asztalos, E., Palermo, M. S. F., & Murphy, K. E. (2023). One vs 2 courses of antenatal corticosteroids in pregnancies at risk of preterm birth: a secondary analysis of the MACS trial. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101002>
- Bastos, R., Andrade, J., Lopes, M., & et.al. (2023). Necrotizing Enterocolitis: Incidence, Risk Factors, and Associated Morbidities in a Large Cohort of Infants with Very Low Birth Weight. *Gavin*. <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>
- Bayani, G., Mafinezhad, S., & et.al. (2021). Effect of Probiotics on Enteral Milk Tolerance and Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. *IJN*, 12(2), 89–94. <https://doi.org/10.22038/ijn.2021.51421.1909>
- Beghetti, I., Panizza, D., Lenzi, J., Gori, D., Martini, S., Corvaglia, L., & Aceti, A. (2021). Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Network Meta-Analysis. *Nutrients*, 13(1), 1–14. <https://doi.org/10.3390/NU13010192>

- Berkhout, D. J. C., Klaassen, P., Niemarkt, H. J., De Boode, W. P., Cossey, V., Van Goudoever, J. B., Hulzebos, C. V., Andriessen, P., Van Kaam, A. H., Kramer, B. W., Van Lingen, R. A., Vijlbrief, D. C., Van Weissenbruch, M. M., Benninga, M., De Boer, N. K. H., & De Meij, T. G. J. (2018). Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis: A Prospective Multicenter Case-Control Study. *Neonatology*, 114(3), 277–284. <https://doi.org/10.1159/000489677>
- Bi, L. W., Yan, B. L., Yang, Q. Y., Li, M. M., Cui, H. L., & Couce, M. L. (2019). Which is the best probiotic treatment strategy to prevent the necrotizing enterocolitis in premature infants: A network meta-analysis revealing the efficacy and safety. *Medicine (United States)*, 98(41). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017521>
- Biedermann, R., Schleussner, E., Lauten, A., & et.al. (2021). 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 Science*, 82(0016-5751), 317–325. <https://doi.org/10.1055/a-1608-1138>
- Bordogna, A., & Bergna, A. (2018). SEPSIS, SEPSIS SEVERA Y SHOCK SÉPTICO. *Ludovica Pediátrica*, 21(1), 21–32. [https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/07/908696/05\\_guias\\_pi-2018-nro-1.pdf](https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/07/908696/05_guias_pi-2018-nro-1.pdf)
- Bossung, V., Fortmann, M. I., Fusch, C., Rausch, T., Herting, E., Swoboda, I., Rody, A., Härtel, C., Göpel, W., & Humberg, A. (2020). Neonatal Outcome After Preeclampsia and HELLP Syndrome: A Population-Based Cohort Study in Germany. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 579293. <https://doi.org/10.3389/FPED.2020.579293/BIBTEX>
- Campos-Martinez, A. M., Expósito-Herrera, J., Gonzalez-Bolívar, M., Fernández-Marin, E., & Uberos, J. (2022a). Evaluation of Risk and Preventive Factors for Necrotizing Enterocolitis in Premature Newborns. A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 757. <https://doi.org/10.3389/FPED.2022.874976/BIBTEX>
- Campos-Martinez, A. M., Expósito-Herrera, J., Gonzalez-Bolívar, M., Fernández-Marin, E., & Uberos, J. (2022b). Evaluation of Risk and Preventive Factors for Necrotizing Enterocolitis in Premature Newborns. A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/FPED.2022.874976>
- Chawla, S., Wyckoff, M. H., Rysavy, M. A., Patel, R. M., Chowdhury, D., Natarajan, G., Laptook, A. R., Lakshminrusimha, S., Bell, E. F., Shankaran, S., Meurs, K. P. Van, Ambalavanan, N., Greenberg, R. G., Younge, N., Werner, E. F., Das, A., Carlo, W. A., Network, E. K. S. N. I. of C. H. and H. D. N. R., Collins, M. V., ... Panaitescu, B. (2022). Association of Antenatal Steroid Exposure at 21 to 22 Weeks of Gestation With Neonatal Survival and Survival Without Morbidities. *JAMA Network Open*, 5(9), e2233331–e2233331. <https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.33331>
- Cuna, A., Morowitz, M. J., & Sampath, V. (2023). Early antibiotics and risk for necrotizing enterocolitis in premature infants: A narrative review. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1112812. <https://doi.org/10.3389/FPED.2023.1112812/BIBTEX>
- Dickison, L., & Gonzalez-Shalaby, C. (2022). Reducing Risk Factors for Necrotizing Enterocolitis: What Is the Recent Evidence and Biologic Plausibility Supporting Probiotics? *Advances in Neonatal Care*, 22(6), 513–522. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000983>
- Dierikx, T. H., Deianova, N., Groen, J., Vijlbrief, D. C., Hulzebos, C., de Boode, W. P., d’Haens, E. J., Cossey, V., Kramer, B. W., van Weissenbruch, M. M., de Jonge, W. J., Benninga, M. A., van den Akker,

- C. H., van Kaam, A. H., de Boer, N. K. H., Visser, D. H., Niemarkt, H. J., & de Meij, T. G. J. (2022). Association between duration of early empiric antibiotics and necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants: a multicenter cohort study. *European Journal of Pediatrics*, 181(10), 3715–3724. <https://doi.org/10.1007/S00431-022-04579-5/TABLES/4>
- El Houchi, S. Z., Ismail, S. S., & Elmazzahy, E. A. (2022). Own Mother’s Milk Protects against Necrotizing Enterocolitis, Sepsis and Poor Outcome of Preterm Infants. *Pediatric Sciences Journal*, 2(2), 157–163. <https://doi.org/10.21608/CUPSJ.2022.141694.1057>
- Galazka, P., Chrzanowska, M., & Styczynski, J. (2021). Clinical Spectrum and Outcomes of Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *In Vivo*, 35(1), 585. <https://doi.org/10.21873/INVIVO.12295>
- Gephart, S. M., Hanson, C., Wetzel, C. M., Fleiner, M., Umberger, E., Martin, L., Rao, S., Agrawal, A., Marin, T., Kirmani, K., Quinn, M., Quinn, J., Dudding, K. M., Clay, T., Sauberan, J., Eskenazi, Y., Porter, C., Msowoya, A. L., Wyles, C., ... Duchon, J. (2017). NEC-zero recommendations from scoping review of evidence to prevent and foster timely recognition of necrotizing enterocolitis. *Maternal Health, Neonatology and Perinatology* 2017 3:1, 3(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/S40748-017-0062-0>
- Giannattasio, A., & Guarino, A. (2018). Caesarean-Section and Neonatal Gut Microbiome: Short and Long Term Effects and New Targets for Early Prevention. *Nutrition & Metabolism*, 1–3. <https://doi.org/10.1159/000491812>
- Green, D. S., Abdel-Latif, M. E., Jones, L. J., Lui, K., & Osborn, D. A. (2019). Pharmacological interventions for prevention and treatment of upper gastrointestinal bleeding in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(7). [https://doi.org/10.1002/14651858.CD011785.PUB2/MEDIA/CDSR/CD011785/IMAGE\\_N/NCD011785-CMP-003-03.PNG](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011785.PUB2/MEDIA/CDSR/CD011785/IMAGE_N/NCD011785-CMP-003-03.PNG)
- Gutierrez, C., Bustos, L., Caniulao, K., & et.al. (2021). Intervención con probióticos para la prevención de enterocolitis necrotizante en prematuros extremos menores de 1500 gramos o de 32 semanas. *Arch Argent Pediatr*, 119(3), 185–191. <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2021/v119n3a08.pdf>
- Herrera, T. I., Ferreira, M. C. V., Toso, A., Villarroel, L., Silvera, F., Ceriani-Cernadas, J. M., Tapia, J. L., & Network, N. N. (2019). Neonatal outcomes of antenatal corticosteroids in preterm multiple pregnancies compared to singletons. *Early Human Development*, 130, 44–50. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.01.008>
- Jin, Y.-T., Duan, Y., Deng, X.-K., & Lin, J. (2019). Prevention of necrotizing enterocolitis in premature infants – an updated review. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 8(2), 23. <https://doi.org/10.5409/WJCP.V8.I2.23>
- Jing, J., Dai, Y., Li, Y., Zhou, P., Li, X., Mei, J., Zhang, C., Sangild, P. T., Tang, Z., Xu, S., Su, Y., He, X., & Zhu, Y. (2021). Single-course antenatal corticosteroids is related to faster growth in very-low-birth-weight infant. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 21(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12884-020-03510-W/TABLES/3>
- Kelleher, S. T., McMahon, C. J., & James, A. (2021). Necrotizing Enterocolitis in Children with Congenital Heart Disease: A Literature Review. *Pediatric Cardiology*, 42(8), 1688–1699. <https://doi.org/10.1007/S00246-021-02691-1/TABLES/2>

- Kordasz, M., Racine, M., & et al. (2022). Risk factors for mortality in preterm infants with necrotizing enterocolitis: a retrospective multicenter analysis. 181, 933–939. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04266-x>
- Kurnia, B., & Rusli, R. (2019). Prevention of Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Preterm Infants with Probiotics: A Systematic Review and Meta-analysis. *International Journal of Medical Reviews*, 6(4), 122–127. <https://doi.org/10.30491/IJMR.2019.100704>
- Kyu Kim, J., Hee Hwang, J., Hee Lee, M. I., Sil Chang, Y., & Soon Park, W. I. (2020). 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240168>
- Luo, L., Dong, W., Zhang, L., Zhai, X., Li, Q., & Lei, X. (2018). Correlative Factors of the Deterioration of Necrotizing Enterocolitis in Small for Gestational Age Newborns. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-017-18467-8>
- Maheshwari, A., Patel, R. M., & Christensen, R. D. (2019). Anemia, Red Blood Cell Transfusions, and Necrotizing Enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery*, 27(1), 47. <https://doi.org/10.1053/J.SEMPEDSURG.2017.11.009>
- Meister, A. L., Doheny, K. K., & Travagli, R. A. (2020). Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Experimental Biology and Medicine*, 245(2), 85. <https://doi.org/10.1177/1535370219891971>
- Montaner, A., Serrano, I., & et al. (2018). Persistencia del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino: experiencia en una unidad neonatal de referencia de nivel IIIB. *Bol Pediatr Arag Rioj Sor*, 48(2), 44–50.
- Motsisim, S., & Ballot, D. (2023). A review of necrotising enterocolitis in very low birth weight babies in a tertiary hospital in Johannesburg. *African Journal of Paediatric Surgery: AJPS*, 20(1), 0. [https://doi.org/10.4103/AJPS.AJPS\\_156\\_21](https://doi.org/10.4103/AJPS.AJPS_156_21)
- Mpinga, G., Al-beity, F. M. A., & Manji, K. (2023). Antenatal corticosteroid and early neonatal outcomes among preterm neonates delivered at a tertiary hospital in Tanzania. *African Journal of Reproductive Health*, 27(7). <https://doi.org/10.29063/ajrh2023/v27i7.3>
- Nolan, L. S., Parks, O. B., & Good, M. (2020). A Review of the Immunomodulating Components of Maternal Breast Milk and Protection Against Necrotizing Enterocolitis. *Nutrients*, 12(1). <https://doi.org/10.3390/NU12010014>
- Nuñez, V., Romo, M., & et al. (2018). Factores perinatales en el desarrollo de enterocolitis necrotizante. Un estudio de casos y controles. *Cir Pediatr.*, 31(2), 90–95. [https://secipe.org/coldata/upload/revista/2018\\_31-2\\_90-93.pdf](https://secipe.org/coldata/upload/revista/2018_31-2_90-93.pdf)
- Ongun, H., & et al. (2020). 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*, 118(6), 405–410. <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n6a09e.pdf>
- OuYang, X., Yang, C. Y., Xiu, W. L., Hu, Y. H., Mei, S. S., & Lin, Q. (2021). Oropharyngeal administration of colostrum for preventing necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants with gestational age  $\leq 32$  weeks: a pilot single-center randomized controlled trial. *International Breastfeeding Journal*, 16(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/S13006-021-00408-X/TABLES/4>



- Pamungkas, S., Irwinda, R., & Wibowo, N. (2022). High Morbidity of Preterm Neonates in Pregnancy with Preeclampsia: A Retrospective Study in Indonesia. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006-2023>
- Persson, M., Shah, P. S., Rusconi, F., Reichman, B., Modi, N., Kusuda, S., Lehtonen, L., Håkansson, S., Yang, J., Isayama, T., Beltempo, M., Lee, S., & Norman, M. (2018). Association of Maternal Diabetes With Neonatal Outcomes of Very Preterm and Very Low-Birth-Weight Infants An International Cohort Study. *JAMA Pediatrics*, 172(9), 867–875. <https://doi.org/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2018.1811>
- Quigley, M., Embleton, N. D., & McGuire, W. (2019). Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7(7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002971.PUB5>
- Refat, N. H., AboEl-Gheit, A. M., & Hasanien, S. S. (2020). Risk factors of necrotizing enterocolitis in neonatal intensive care unit of Assiut University Children Hospital. *Journal of Current Medical Research and Practice*, 5(4), 423. [https://doi.org/10.4103/JCMRP.JCMRP\\_168\\_19](https://doi.org/10.4103/JCMRP.JCMRP_168_19)
- Rohit, V., Vivek, S., Minakshi, B., & Divyank, P. (2018). Respiratory and Gastrointestinal Involvement in Birth Asphyxia. *Acad J Ped Neonatol*, 6(4). <https://doi.org/10.19080/AJPN.2018.06.555751>
- Sabry, A. M., El Sayed, M. M., Seddik, A. M., & Aziz, N. A. (2022). Incidence & Risk Factors for The Development of Transfusion-Associated Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants After Packed red Blood Cells Transfusion. A Prospective-Observational Study. *Annals of Neonatology Journal*, 4(2), 148–169. <https://doi.org/10.21608/ANJ.2022.142664.1057>
- Sahoo, M. R., Nagasree, P., Swetha, L., & Vasundhara, A. (2019). Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates:a prospective study. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 6(4), 1598–1602. <https://doi.org/10.18203/2349-3291.IJCP20192762>
- Sandoval-Martínez, D. K., Jaimes-Sanabria, M. Z., Jiménez-Vargas, F. L., Chaparro-Zaraza, D. F., & Manrique-Hernández, E. F. (2020). Necrotizing enterocolitis: socio-demographic, clinical and histopathological findings in a series of neonatal autopsies. *MedUNAB*, 23(1), 43–50. <https://doi.org/10.29375/01237047.3682>
- Santos, V. S., Freire, M. S., Santana, R. N. S., Martins-Filho, P. R. S., Cuevas, L. E., & Gurgel, R. Q. (2019). Association between histamine-2 receptor antagonists and adverse outcomes in neonates: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*, 14(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0214135>
- Shah, S. D., Booth, N., Nandula, P., Makker, K., Cortez, J., Sharma, R., Smotherman, C., & Hudak, M. L. (2020). Effects of standardized feeding protocol on growth velocity and necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology* 2020 41:1, 41(1), 134–139. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-00892-9>
- Shen, R., Embleton, N., Lyng Forman, J., Gale, C., Griesen, G., Sangild, P. T., Uthaya, S., & Berrington, J. (2022). 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*, 12(11), e065934. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2022-065934>
- Su, Y., Xu, R. H., Guo, L. Y., Chen, X. Q., Han, W. X., Ma, J. J., Liang, J. J., Hao, L., & Ren, C. J. (2023). Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: A meta-analysis. *Frontiers in Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/FPED.2022.1079894>

- Tan, X., Zhou, Y., Xu, L., Zhang, L., Wang, J., & Yang, W. (2022). The predictors of necrotizing enterocolitis in newborns with low birth weight: A retrospective analysis. *Medicine (United States)*, 101(7), E28789. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028789>
- Temere, B. C., Mewahegn, A. A., Zewudie, B. T., GebreEyesus, F. A., Kassaw, A., Walle, B. G., Tenaw, S. G., Mesfin, Y., Argaw, M., Abebe, H., Tesfa, S., Habte, N., Birhanu, R., & Seid, W. (2022). Necrotizing Enterocolitis and Its Predictors Among Preterm Neonates Admitted in Neonatal Intensive Care Units of Gurage Zone Public Hospitals, Southwest Ethiopia, 2021. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 13, 95–102. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S353663>
- Torres, D., Muñoz, T., & et al. (2018). Prolonged initial empirical antibiotic treatment and the risk of morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Rev Chil Pediatr*, 89(600–605), 600–605. <https://doi.org/10.4067/S0370-41062018005000807>
- Tousty, P., Fraszczyk-Tousty, M., Ksel-Hryciów, J., Łoniewska, B., Tousty, J., Dzidek, S., Michalczyk, K., Kwiatkowska, E., Cymbaluk-Płoska, A., Torbé, A., & Kwiatkowski, S. (2022). Adverse Neonatal Outcome of Pregnancies Complicated by Preeclampsia. *Biomedicines* 2022, Vol. 10, Page 2048, 10(8), 2048. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES10082048>
- Travers, C. P., Clark, R. H., Spitzer, A. R., Das, A., Garite, T. J., & Carlo, W. A. (2017). Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. *BMJ*, 356. <https://doi.org/10.1136/BMJ.J1039>
- Upadhyaya, R., Bhavana, S., Muralidhar, V., & Thalan, S. (2023). Elucidating the Effect of Antenatal Corticosteroids in the Late Preterm Period. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 73, 107–112. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13224-022-01664-5>
- Vallant, N., Haffenden, V., Peatman, O., Khan, H., Lee, G., Thakkar, H., & Yardley, I. (2022). Outcomes for necrotising enterocolitis (NEC) in babies born at the threshold of viability: a case–control study. *BMJ Paediatrics Open*, 6(1), e001583. <https://doi.org/10.1136/BMJPO-2022-001583>
- van der Heide, M., Mebius, M. J., Bos, A. F., Roofthoof, M. T. R., Berger, R. M. F., Hulscher, J. B. F., & Kooi, E. M. W. (2020). Hypoxic/ischemic hits predispose to necrotizing enterocolitis in (near) term infants with congenital heart disease: a case control study. *BMC Pediatrics*, 20(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/S12887-020-02446-6/TABLES/3>
- Wang, H., Meng, X., Xing, S., Guo, B., Chen, Y., & Pan, Y. Q. (2023). Probiotics to prevent necrotizing enterocolitis and reduce mortality in neonates: A meta-analysis. *Medicine (United States)*, 102(8), E32932. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032932>
- Wang, Y., Song, J., Sun, H., Xu, F., Li, K., Nie, C., Zhang, X., Peng, X., Xia, L., Shen, Z., Yuan, X., Zhang, S., Ding, X., Zhang, Y., Kang, W., Qian, L., Zhou, W., Wang, X., Cheng, X., & Zhu, C. (2020). Erythropoietin prevents necrotizing enterocolitis in very preterm infants: a randomized controlled trial. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 308. <https://doi.org/10.1186/S12967-020-02459-W>
- Wang, Z. L., An, Y., He, Y., Hu, X. Y., Guo, L., Li, Q. Y., Liu, L., & Li, L. Q. (2020). Risk factors of necrotizing enterocolitis in neonates with sepsis: A retrospective case-control study. *https://Doi.Org/10.1177/2058738420963818*, 34. <https://doi.org/10.1177/2058738420963818>
- Yang, C. C., Tang, P. L., Liu, P. Y., Huang, W. C., Chen, Y. Y., Wang, H. P., Chang, J. T., & Lin, L. Te. (2018). Maternal pregnancy-induced hypertension increases subsequent neonatal necrotizing



enterocolitis risk A nationwide population-based retrospective cohort study in Taiwan. *Medicine (United States)*, 97(31). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011739>

Zuiderwijk, M. O., van der Burg, M., Bekker, V., & Schoenaker, M. H. D. (2022). Regulatory T Cells in Development and Prediction of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates: A Scoping Review. *International Journal of Molecular Sciences* 2022, Vol. 23, Page 10903, 23(18), 10903. <https://doi.org/10.3390/IJMS231810903>