

Tipo de alimentación y grado de enterocolitis necrotizante en prematuros del Hospital Nacional Rebagliati, Lima 2015-2021.

Type of feeding and degree of necrotizing enterocolitis in premature at the Hospital Nacional Rebagliati, Lima 2015-2021.

Gladys Marleny Falla-Tamay ^{1,a}, Oscar Gustavo Huamán-Gutierrez ^{2,b}.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la relación entre el tipo de alimentación y el grado de ECN en prematuros en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, entre el período 2015-2021. **Métodos:** El estudio fue observacional, transversal y retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de 81 pacientes, se extrajo el grado de ECN, el tipo de alimentación (leche materna, fórmula y mixta), el volumen al inicio de la alimentación y el volumen de alimento al inicio de la ECN. Se aplicó la prueba de Spearman con un nivel de significación de 0,05. **Resultados:** el 39,5% de los pacientes recibieron leche materna, los grados I y III de ECN alcanzaron el 37% (30 prematuros de cada grado). La alimentación antes del cuarto día fue del 77,8%. El volumen de alimento obtenido en la ECN (fórmula y alimentación mixta), estuvo relacionado con el grado de ECN (Rho: 0,608 0,526 respectivamente; $p < 0,05$), mientras que el tiempo de inicio de la leche materna tuvo impacto moderado con el grado de ECN (Rho: 0,431 y $p < 0,05$). **Conclusión:** Existe una relación entre el volumen de alimento (lácteos y fórmula mixta) al inicio de la ECN con el grado de la enfermedad, También se encontró relación entre el día de inicio de la alimentación (leche materna) con el grado de ECN en los prematuros del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, entre el periodo 2015 al 2021.

Palabras Clave: bebé prematuro, fórmula infantil, leche materna, enterocolitis necrotizante. (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

Objective: Evaluate the relationship between the type of feeding and the degree of NEC in premature infants at Edgardo Rebagliati Martins National Hospital, between 2015-2021. **Methods:** The study was observational, cross-sectional and retrospective. The clinical records of 81 patients were reviewed. The degree of NEC, the type of feeding (breast milk, formula and mixed), the volume at the beginning of the feeding and the volume of the food at the beginning of the NEC were extracted. Spearman's test was applied with a significance level of 0.05. **Results:** 39.5% of the patients received breast milk, grades I and III of NEC reached 37%. The feeding before day four was 77.8%. The volume of food obtained from the NEC (formula and mixed feeding), presented with the degree of NEC (Rho: 0.608 and 0.526 respectively: $p < 0.05$), while the starting time for breast milk had a moderate impact with the degree of NEC (Rho: 0.431 and $p < 0.05$). **Conclusion:** There is a relationship between the volume of food (dairy and mixed formula) at the beginning of NEC with the degree of the disease. A relationship was also found between the day feeding (breast milk) was initiated with the degree of NEC in premature infants at the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital, between the period 2015 to 2021.

Key words: premature infants, infant formula, breast milk, necrotizing enterocolitis (Source: MeSH).

¹ Servicio de Neonatología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Lima, Perú.

² Instituto de Investigaciones en Bioquímica y Nutrición, Facultad de Medicina-UNMSM. Lima, Perú.

^a Médico especialista en Pediatría y Neonatología, maestría en Nutrición Clínica.

^b Doctor en Ciencias de la Salud.

Correspondencia: Gladys Marleny Falla Tamay.

✉ glfalla@gmail.com

Recibido: 11/06/2022

Aceptado: 28/06/2023

Citar como: Falla-Tamay G, Huamán-Gutierrez O. Tipo de alimentación y grado de enterocolitis necrotizante en prematuros del Hospital Nacional Rebagliati, Lima 2015-2021. Rev méd Trujillo.2023;18(2):023-28.

doi: <https://doi.org/10.17268/rmt.2023.v18i2.5514>



© 2023. Publicado por Facultad de Medicina, UNT. Este es un artículo de libre acceso. Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial se reportan unos 15 millones de nacimientos, uno en cada 10 son prematuros. En Asia el porcentaje de prematuros es del 10,4%, en Europa 8,7%, y en Latinoamérica y Caribe 9,8%. En el caso de Perú, el 9,5% nacen con menos de 37 semanas [3].

La enterocolitis necrosante (ECN) es una respuesta inflamatoria excesiva de la pared intestinal, con limitación del flujo sanguíneo de la microvasculatura intestinal, lo que conduce a hipoxia, daño de las mucosas y necrosis isquémica. Esta enfermedad causa una gran morbilidad y mortalidad en prematuros [2,3].

Los síntomas de la ECN pueden progresar rápidamente, a menudo en cuestión de horas, desde signos sutiles hasta distensión abdominal, perforación intestinal y peritonitis, lo que lleva a hipotensión sistémica que requiere apoyo médico intensivo, soporte quirúrgico o ambos. La presentación clínica clásica incluye tres etapas: la primera presenta distensión abdominal y residuo gástrico bilioso, la segunda presenta deposiciones sanguinolentas, edema de pared intestinal y neumatosi, y en la tercera más avanzada presenta compromiso del estado general, hemodinámico y aparición de signos peritoneales cuando evoluciona hacia la perforación intestinal [4].

En el 2017, el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) registró una población de aproximadamente de 6511 nacimientos. De esta población, el 10% fueron prematuros [5]. El parto prematuro es un problema de salud importante y es la principal causa de mortalidad neonatal. Las tasas de partos prematuros siguen siendo altas e incluso aumentan en algunos países, pero los avances médicos han mejorado considerablemente las tasas de supervivencia [6,7]. El desarrollo intestinal inmaduro, la colonización bacteriana anormal, la alimentación inadecuada y las cascadas inflamatorias son responsables de la activación de la ECN [8].

Estudios han reportado que los prematuros son más susceptibles de presentar ECN por alimentarse con fórmula para prematuros, en comparación a la leche materna [9,10], este alimento contiene muchos nutrientes y sustancias bioactivas que pueden contribuir al crecimiento neonatal, mejorar la inmunidad innata y la antibiosis [11]. Otro estudio evaluó el volumen de leche materna y fórmula maternizada con el desarrollo de ECN [12].

Los resultados de la investigación servirán para promover la implementación de estrategias, como un mayor uso de lactancia materna y gestionar la creación de un banco de leche materna en la institución, con el propósito de mejorar la calidad de vida de los recién nacidos prematuros.

El objetivo del presente estudio es evaluar la relación entre el tipo de alimento y el grado de enterocolitis necrotizante en prematuros del HNERM en Lima del 2015 al 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo observacional, transversal y retrospectivo [13]. La población estuvo conformada por las historias clínicas de recién nacidos prematuros del HNERM o referidos al establecimiento de salud, en el período 2015 a 2021.

En el estudio fueron incluidos las historias clínicas de prematuros con edad gestacional mayor a 26 y menor o igual a 37 semanas, haber recibido algún tipo de alimentación

(materna, fórmula láctea para prematuro y mixta), con diagnóstico de ECN y datos completos consignados en la historia clínica.

Fueron excluidos las historias clínicas de pacientes con malformaciones congénitas, recién nacido sin viabilidad, y pacientes que desarrollen sepsis por tener nutrición parenteral.

Pacientes: El presente estudio realizó un censo de los casos que presentaron ECN en el Servicio de Neonatología del HNERM entre el periodo 2015 y 2021, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

Durante el periodo indicado se identificaron 112 historias clínicas (HC) de pacientes que presentaron ECN, siendo eliminados 5 HC por no tener datos completos, 4 HC por pertenecer a pacientes que presentaron malformaciones, 5 HC de pacientes duplicados, 4 HC de pacientes no prematuros y 13 HC de prematuros no viables. El estudio evaluó 81 HC de los recién nacidos prematuros con diagnóstico de enterocolitis necrosante, de los cuales 10 fallecieron en el periodo de estudio.

Evaluación del tipo de alimentación: para el estudio fueron considerados como alimentación la leche materna (LM), la fórmula láctea (FL) y alimentación mixta (LM + FL). También se consideró el día de inicio de la alimentación, asumiendo como recomendado antes del cuarto día de vida. Además, se evaluó el volumen (mL) de alimento recibido al inicio de la alimentación, y por último se evaluó el volumen (mL) de alimento recibido cuando se produjo ECN.

El tipo de fórmula láctea empleada en el servicio fue estándar para prematuro de 22 kcal/onza (preparada al 16,5%), dicha fórmula fue administrada a los neonatos durante el periodo de estudio.

Evaluación de enterocolitis necrotizante: la información fue extraída de la HC, reportada por el neonatólogo. Para esta variable se consideró el máximo grado de ECN que presentó el paciente. Los diferentes grados fueron evaluados teniendo en cuenta lo siguiente: grado I (distensión abdominal y residuo gástrico bilioso), grado II (deposiciones sanguinolentas, edema de pared intestinal y neumatosi) y grado III (mal estado general, alteración hemodinámica y aparición de signos peritoneales), estos diagnósticos fueron basados en ecografías, radiografías (edema de pared intestinal, gas en la vena porta, asa intestinal fija y neumoperitoneo) y resultados de laboratorio (hemograma, electrolitos, gases sanguíneos, perfil de coagulación, PCR y hemocultivo), reportados en la HC [14,15].

La información fue obtenida de la base de datos del servicio de la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) neonatal y las historias clínicas del servicio de archivo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el período 2015-2021. Los tres últimos años del estudio se revisaron las historias virtuales con el sistema de Servicio de Salud Inteligente (ESSI).

Análisis e interpretación de la información: Se empleó el programa de Microsoft Excel y SPSS versión 26.

Los resultados obtenidos fueron expresados en frecuencias absolutas y relativas para las variables tipo de alimentación y día de inicio de la alimentación. Para las variables volumen de alimento al inicio de la alimentación y el volumen de alimento recibido cuando se produjo la ECN fueron expresadas en mediana y rango intercuartílico, por presentar

distribución asimétrica, para cada tipo de alimentación (Shapiro-Will $p < 0,05$). Para el grado de ECN los resultados fueron expresados en frecuencias (absoluta y relativa).

Para el análisis inferencial de las variables tipo de alimentación con el grado de ECN se consideró p-valor de 0,050; aplicando la prueba de Rho de Spearman debido a que las variables de estudio estuvieron presentadas en una escala ordinal y presentaron distribución asimétrica.

Aspectos éticos: El presente estudio cuenta con la autorización del "Comité de Ética en Investigación perteneciente al Seguro Social de Salud, ESSALUD, con carta (418-22) y de la Universidad Nacional mayor de San Marcos para la revisión del protocolo. (Cód. inv. 0033-2022).

RESULTADOS

En el presente trabajo, de los 81 recién nacidos prematuros, se observó que el sexo masculino fue 67,9%; así mismo, el parto por cesárea fue considerablemente mayor (87,7%) que el parto vaginal. Con respecto a la edad gestacional, el grupo de 29 a 30 semanas de gestación fue ligeramente mayor (37%), mientras que los días de hospitalización el 50% de los prematuros presentaron un tiempo de hospitalización de 47 días (rango intercuartílico RIC 51 días). En el caso del peso al nacer, la mediana fue de 1215 g (RIC de 402 g). En relación con el Apgar (valor medido en el primer minuto) fue de 6, y a los 5 minutos fue de 8. (Tabla 1). Respecto a la mortalidad presentada en los pacientes seleccionados, se observó un deceso del 10% de neonatos, correspondiendo al grado III el mayor número (7 pacientes), seguido del grado II (1 paciente). El porcentaje de recién nacidos alimentados con leche materna fue ligeramente mayor que la mixta y fórmula.

Tabla 1. Características demográficas de prematuros con enterocolitis necrotizante del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2015-2021.

Indicadores	N°	%	
Sexo del RN	Femenino	26	32,1
	Masculino	55	67,9
Tipo de parto	Cesárea	71	87,7
	Vaginal	10	12,3
Edad gestacional	27 a 28 semanas	24	29,6
	29 a 30 semanas	30	37,0
	Mayores a 30 semanas	27	33,3
	Mediana RIC	Máximo	Mínimo
Días de Hospitalización RN	47,0 51,0	237	7
Peso al nacer RN	1215,0 402	3165	660
	Media ± DS		
APGAR 1 minuto	6,38 ± 1,92	9	1
APGAR 5 minutos	8,02 ± 1,15	9	4

Nota: N°= frecuencia, DS= desviación estándar, RIC= rango intercuartílico

El grupo de pacientes que inició la alimentación antes del cuarto día fue del 78% (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de frecuencias del tipo de alimentación y tiempo de inicio en prematuros del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2015-2021.

Tipos	N°	%
Materna	32	39,5
Fórmula	22	27,2
Mixta	27	33,3
Total	81	100
Día de inicio	N°	%
< 4 días	63	78
≥ 4 días	18	22
Total	81	100

Cuando se realizó la clasificación de ECN se observó que 30 presentaron grado I (37%), 21 presentaron grado II (26%), y 30 presentaron grado III (37%).

El volumen de alimento al inicio de la alimentación no presentó diferencia significativa con el grado de ECN, no encontrándose correlación entre el volumen de alimento y el grado de ECN (Tabla 3).

El volumen de leche materna al momento del ECN no presentó correlación significativa ($p > 0,05$); para fórmula láctea presentó una correlación alta (Rho 0,608; $p = 0,036$), y respecto a la alimentación mixta presentó una correlación moderada (Rho 0,526; $p = 0,038$) (Tabla 4).

El tiempo, en días, al inicio para la alimentación con leche materna presentó asociación moderada (Rho= 0,431; $p < 0,05$), sin embargo, para la alimentación con fórmula láctea y mixta no presentaron asociación significativa (Tabla 5).

Tabla 3. Volumen al inicio de la alimentación por tipo y enterocolitis necrotizante en prematuros del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2015-2021.

Tipo de alimentación	Diagnostico ECN			p-valor	Rho
	Grado I	Grado II	Grado III		
	Mediana RIC	Mediana RIC	Mediana RIC		
Materna (mL)	10,0 (3,0)	10,0 (10,0)	5,0 (5,0)	0,860	-0,324
Fórmula Láctea (mL)	15,0 (0,0)	15,0 (7,0)	15,0 (0,0)	0,732	-0,072
Mixta (mL)	10,0 (10,0)	10,0 (5,0)	10,0 (5,0)	0,433	0,157

Shapiro Wilk $p < 0,050$
Spearman

Tabla 4. Volumen (mL/kg/d) de alimento cuando se produjo la enterocolitis necrotizante en prematuros del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2015-2021.

Tipo de alimentación	Diagnostico ECN			p-valor	Rho
	Grupo I	Grupo II	Grupo III		
Materna (Mediana RIC) (mL)	40,0 (50,0)	100,0 (115,0)	25,0 (35,0)	0,309	0,186
Fórmula Láctea (MedianaRIC) (mL)	25,0 (15,0)	68,0 (27,0)	95,0 (28,0)	0,036	0,608
Mixta (Mediana RIC) (mL)	80,0 (65,0)	60,0 (42,0)	85,0 (55,0)	0,038	0,526

Shapiro Wilk $p < 0,050$
Spearman

Tabla 5. Día de inicio de alimentación y el grado de ECN según el tipo de alimentación en recién nacidos prematuros del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2015-2021.

Día de inicio de alimentación	Diagnostico ECN			p-valor	Rho
	Grado I	Grado II	Grado III		
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)		
Materna	1(1)	2(1)	4(6)	0,041	0,431
Fórmula Láctea	1(2)	1(1)	3(2)	0,058	0,384
Mixta	2(1)	2(1)	2(3)	0,802	-0,051

Shapiro Wilk $p < 0,050$
Spearman

DISCUSIÓN

Los resultados observados respecto a la edad gestacional mostraron cierta similitud con un estudio publicado 2020, en pacientes atendidos en un Hospital del Seguro Social, sin embargo, el sexo predominante fue el femenino y el tipo de parto fue vaginal [16]. Se han obtenido resultados similares en otro estudio multicéntrico [17].

Respecto a los días de hospitalización hallado en nuestro estudio, es similar a otro autor que reporta que ni la leche materna, ni la fórmula reducen la duración de la estancia hospitalaria en prematuros con ECN [18].

En el presente trabajo, las diferentes formas de alimentación presentaron mayor porcentaje para la lactancia materna (39,5%). En otro estudio, el 40,5% de los prematuros fueron alimentados con leche materna (LM), [17] otro autor sostiene que la leche materna “aporta múltiples beneficios a corto y largo plazo”, esto explicaría por qué la leche materna es una prioridad en la UCI [19]. En otro estudio multicéntrico, desarrollaron un protocolo de alimentación para lactantes de bajo peso al nacer y utilizaron estrategias para aumentar el uso de leche materna, con una reducción de ECN del 83 %, de 0,17/100 días a 0,029 [20].

El uso de fórmula láctea alcanzó el 30%. En un estudio realizado en prematuros, se evaluó el efecto de la fórmula láctea para prematuros, como única fuente de nutrición suplementaria, encontrando una asociación significativa con el riesgo de desarrollar ECN [21].

En el presente trabajo se encontró que el 30% de las ECN requirieron tratamiento quirúrgico, mientras que en otro estudio se encontró que el 39,7% de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente. La incidencia varió según el peso al nacer y la edad gestacional [22]. Otra investigación evaluó la incidencia de ECN quirúrgica asociada con el uso de menos leche materna [23].

En nuestro estudio, el tiempo de inicio de alimentación, antes de los cuatro días, correspondió al 78%. De los que desarrollaron ECN. En otra investigación, basada en evidencia de certeza baja, donde compararon el inicio temprano (<72 horas) con el inicio tardío (≥ 72 horas) de alimentación enteral; encontraron que la alimentación temprana tuvo poco o ningún efecto sobre la enterocolitis necrotizante, pero eventualmente aumentó la mortalidad, y la sepsis. Asimismo, el autor reportó la incidencia de ECN entre los recién nacidos de bajo peso al nacer (BPN) [24].

Por otro lado, en otro estudio se compararon dos grupos en los que se inició alimentación trófica (utilizada para estimular la función gastrointestinal) durante cuatro días y luego se progresó a 24-25 mL/kg/día. Otro grupo, con nutrición progresiva temprana, no aumentó la alimentación trófica de la misma forma, sino con un incremento diario desde el primer día a 24-25 mL/kg/día hasta alcanzar la nutrición enteral completa. El resultado ECN no difirió en los dos grupos [25, 26].

En la tabla 3 se observa que el volumen al inicio de la alimentación no tiene correlación según tipo de alimento y

ECN, resultados similares también han sido reportados para leche de donante y fórmula [27].

En el presente estudio, se encontró que la mediana del volumen al comienzo de la alimentación fue de 10 mL/kg/día, mientras que el volumen al comienzo de la alimentación con ECN fue de 50 mL/kg/día. En un estudio se demostró que el progreso lento, a incrementos diarios entre 15 y 20 mL/kg/día, y el progreso rápido, a 30 mL/kg/día, no presentaron diferencia en el riesgo de ECN [28], estos resultados son similares a los encontrados en recién nacidos muy prematuros o de muy bajo peso al nacer [29]. Además, cuatro ensayos no mostraron diferencias estadísticas en los riesgos de ECN para la alimentación enteral lenta. La alimentación temprana (<4 días) y el avance rápido de la alimentación no se asocian con un mayor riesgo de ECN [30].

Los lactantes prematuros amamantados exclusivamente tienen entre 6 y 10 veces menos probabilidades de desarrollar ECN que los lactantes alimentados con fórmula de leche de vaca, con una fuerte relación dosis-respuesta [31]. En un estudio, los lactantes prematuros que recibieron leche materna de donante desarrollaron ECN en estadio II o superior (1,7%), en comparación con el 6,6% en el grupo de fórmula [32].

En otro estudio, se demostró que la leche materna tiene un claro efecto protector contra la ECN, con una reducción aproximada del 4% en la incidencia. La leche materna también proporcionó una posible reducción de la sepsis de inicio tardío, la retinopatía del prematuro grave y la ECN grave [33].

Otro beneficio que se puede lograr con la alimentación con leche materna se refiere a la composición microbiana intestinal temprana de los bebés prematuros, lo que ayuda a establecer el equilibrio de la comunidad microbiana. En los recién nacidos amamantados se observa una mayor abundancia de *Bifidobacterium*, mientras que los recién nacidos alimentados con leche de fórmula tuvieron un aumento de *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidaceae* y *Clostridiaceae* [34,35].

En nuestro estudio no se encontró significancia estadística para el tipo de alimento, el volumen al inicio de la alimentación, con los grados de ECN. Sin embargo, en otro estudio se encontró que el volumen de inicio está relacionado con el desarrollo de ECN [36]. En cuanto al volumen de alimento al momento de producirse la ECN la alimentación con fórmula presentó un Rho: 0,608 y para la alimentación mixta un Rho: 0,526, siendo estas correlaciones significativas respecto al grado de ECN. Los autores han sugerido que la alimentación con fórmula aumenta el riesgo de ECN [37,38].

En cuanto al día de inicio de la leche materna con el grado de ECN (Rho: 0,431), la correlación obtenida es moderada. Resultados diferentes han sido reportados por Waard en 2019, en donde no halló asociación para fórmula y leche materna con el grado de ECN, mientras que Chandran 2020 mencionó que el inicio temprano de la leche materna no conducirá al desarrollo de ECN [39,40].

Debido a la naturaleza del presente estudio, muchos de los pacientes que desarrollaron algún grado de ECN no fueron incluidos en el trabajo, debido a que los datos estaban incompletos. Otra limitación fue que, en los primeros años considerados en el estudio, los datos se encontraban en forma física (historias clínicas) y los dos últimos años se

digitalizaron las HC. Con la finalidad de conocer a mayor profundidad estos temas sería importante realizar estudios longitudinales y prospectivos. Todo esto permitiría promover la creación de un banco de leche humana en hospitales de alta complejidad, para que los prematuros tengan mayor acceso y prioridad en este alimento.

CONCLUSIONES

En el presente estudio podemos concluir que al inicio de la alimentación ninguna de las formas de alimentos presenta correlación significativa con el grado de enterocolitis necrotizante en prematuros. Cuanto mayor es el volumen de fórmula láctea y mixta al inicio de la enterocolitis necrotizante, mayor será el grado de enterocolitis necrotizante en prematuros. Asimismo, mientras más tarde se inicia la alimentación con leche materna mayor es el grado de enterocolitis necrotizante que desarrolla el prematuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* 2019;7:e37-46. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(19\)30000-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(19)30000-0)
- [2] Chen Y, Koike Y, Chi L, Ahmed A, Miyake H, Li B, et al. Formula feeding and immature gut microcirculation promote intestinal hypoxia, leading to necrotizing enterocolitis. *Disease Models & Mechanisms* 2019;12:dmm040998. <https://doi.org/10.1242/dmm.040998>
- [3] de Lange IH, van Gorp C, Eeffinck Schattenkerk LD, van Gemert WG, Derikx JPM, Wolfs TGAM. Enteral Feeding Interventions in the Prevention of Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review of Experimental and Clinical Studies. *Nutrients* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/nu13051726>
- [4] Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:179-201. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)34975-6](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)34975-6)
- [5] Ota Nakasone A. Manejo neonatal del prematuro: avances en el Perú. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* 2018;64:415-22. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2106>
- [6] Bühner C, Fischer HS, Wellmann S. Nutritional interventions to reduce rates of infection, necrotizing enterocolitis and mortality in very preterm infants. *Pediatr Res* 2020;87:371-7. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0630-2>
- [7] 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* 2018;8:13. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18467-8>
- [8] Gasque-Góngora J. Revisión y actualización de enterocolitis necrosante. *Revista Mexicana de PEDIATRÍA* 2015;82.
- [9] Sisk PM, Lambeth TM, Rojas MA, Lightbourne T, Barahona M, Anthony E, et al. Necrotizing enterocolitis and growth in preterm infants fed predominantly maternal milk, pasteurized donor milk, or preterm formula: a retrospective study. *American Journal of Perinatology* 2017;34:676-83. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1597326>
- [10] Taylor SN. Solely human milk diets for preterm infants. *Seminars in Perinatology* 2019;43:151158. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.006>
- [11] Markel TA, Martin CA, Chaaban H, Canvasser J, Tanner H, Denchik H, et al. New directions in necrotizing enterocolitis with early-stage investigators. *Pediatr Res* 2020;88:35-40. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-1078-0>
- [12] Zhang B, Xiu W, Dai Y, Yang C. Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis. *Medicine* 2020;99. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022166>
- [13] Argimon J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. *Elsevier Health Sciences*; 2013.
- [14] Seliga-Siwecka J, Rutkowski J, Margas W, Puskarz-Gąsowska J, Bokinić R. Sensitivity and specificity of different imaging modalities in diagnosing necrotising enterocolitis in a Polish population of preterm

- infants: a diagnostic test accuracy study protocol. *BMJ Open* 2020;10:e033519. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033519>.
- [15] Group E-BM. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of neonatal necrotizing enterocolitis (2020). *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi= Chinese Journal of Contemporary Pediatrics* 2021;23:1–11. <https://doi.org/10.7499/j.issn.1008-8830.2011145>.
- [16] Sánchez-Reyna VA, Cisneros-Infantas LH. Factores de riesgo asociados a enterocolitis necrotizante en recién nacidos muy prematuros, Hospital Víctor Lazarte Echegaray, 2013-2018. *Revista Médica de Trujillo* 2020;15. <http://dx.doi.org/10.17268/rmt.2020.v15i04.07>.
- [17] Zozaya C, García González I, Avila-Alvarez A, Oikonomopoulou N, Sánchez Tamayo T, Salguero E, et al. Incidence, Treatment, and Outcome Trends of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants: A Multicenter Cohort Study. *Front Pediatr* 2020;8:188. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00188>.
- [18] Costa S, Maggio L, Alighieri G, Barone G, Cota F, Vento G. Tolerance of preterm formula versus pasteurized donor human milk in very preterm infants: a randomized non-inferiority trial. *Ital J Pediatr* 2018;44:96. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0532-7>.
- [19] Moreira-Monteagudo M, Leirós-Rodríguez R, Marqués-Sánchez P. Effects of Formula Milk Feeding in Premature Infants: A Systematic Review. *Children* (Basel) 2022;9. <https://doi.org/10.3390/children9020150>.
- [20] Nathan AT, Ward L, Schibler K, Moyer L, South A, Kaplan HC. A quality improvement initiative to reduce necrotizing enterocolitis across hospital systems. *Journal of Perinatology* 2018;38:742–50. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0104-0>.
- [21] Shulhan J, Dicken B, Hartling L, Larsen BM. Current Knowledge of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants and the Impact of Different Types of Enteral Nutrition Products. *Adv Nutr* 2017;8:80–91. <https://doi.org/10.3945/an.116.013193>.
- [22] García M, Casal I, Pértega S, González C, Bouzán JC. Necrotizing Enterocolitis Mortality: A New Parameter to Predict High Risk. *Journal of Neonatology* 2021;35:10–9. <https://doi.org/10.1177/0973217920987662>.
- [23] Zamrik S, Giachero F, Heldmann M, Hensel KO, Wirth S, Jenke AC. Impact of an In-House Pediatric Surgery Unit and Human Milk Centered Enteral Nutrition on Necrotizing Enterocolitis. *Biomed Res Int* 2018;2018:5042707. <https://doi.org/10.1155/2018/5042707>.
- [24] Chitale R, Ferguson K, Talej M, Yang W-C, He S, Edmond KM, et al. Early Enteral Feeding for Preterm or Low Birth Weight Infants: a Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* 2022;150:e2022057092E. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057092E>.
- [25] Salas AA, Li P, Parks K, Lal CV, Martin CR, Carlo WA. Early progressive feeding in extremely preterm infants: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2018;107:365–70. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy012>.
- [26] Tewari VV, Dubey SK, Kumar R, Vardhan S, Sreedhar CM, Gupta G. Early versus Late Enteral Feeding in Preterm Intrauterine Growth Restricted Neonates with Antenatal Doppler Abnormalities: An Open-Label Randomized Trial. *Journal of Tropical Pediatrics* 2017;64:4–14. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmx018>.
- [27] Corpeleijn WE, De Waard M, Christmann V, van Goudoever JB, Jansen-van der Weide MC, Kooi EM, et al. Effect of donor milk on severe infections and mortality in very low-birth-weight infants: the early nutrition study randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics* 2016;170:654–61. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.0183>.
- [28] Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;8:CD001241. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001241.pub7>.
- [29] Dorling J, Abbott J, Berrington J, Bosiak B, Bowler U, Boyle E, et al. Controlled Trial of Two Incremental Milk-Feeding Rates in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2019;381:1434–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816654>.
- [30] Alshaikh B, Dharel D, Yusuf K, Singhal N. Early total enteral feeding in stable preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34:1479–86. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1637848>.
- [31] Cortez J, Makker K, Kraemer DF, Neu J, Sharma R, Hudak ML. Maternal milk feedings reduce sepsis, necrotizing enterocolitis and improve outcomes of premature infants. *Journal of Perinatology* 2018;38:71–4. <https://doi.org/10.1038/jp.2017.149>.
- [32] O'Connor DL, Kiss A, Tomlinson C, Bando N, Bayliss A, Campbell DM, et al. Nutrient enrichment of human milk with human and bovine milk-based fortifiers for infants born weighing <1250 g: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2018;108:108–16. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy067>.
- [33] Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, Sukanuma M, Sukanuma H, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients* 2018;10. <https://doi.org/10.3390/nu10060707>.
- [34] Gopalakrishna KP, Hand TW. Influence of Maternal Milk on the Neonatal Intestinal Microbiome. *Nutrients* 2020;12. <https://doi.org/10.3390/nu12030823>.
- [35] Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome* 2017;5:31. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0248-8>.
- [36] Abbott J, Berrington J, Bowler U, Boyle E, Dorling J, Embleton N, et al. The Speed of Increasing milk Feeds: a randomised controlled trial. *BMC Pediatrics* 2017;17:39. <https://doi.org/10.1186/s12887-017-0794-z>.
- [37] Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;6:CD002971. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002971.pub4>.
- [38] 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* 2018;114:277–84. <https://doi.org/10.1159/000489677>.
- [39] de Waard M, Li Y, Zhu Y, Ayede AI, Berrington J, Bloomfield FH, et al. Time to Full Enteral Feeding for Very Low-Birth-Weight Infants Varies Markedly Among Hospitals Worldwide But May Not Be Associated With Incidence of Necrotizing Enterocolitis: The NEOMUNE-NeoNutriNet Cohort Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2019;43:658–67. <https://doi.org/10.1002/jpen.1466>.
- [40] Chandran S, Anand AJ, Rajadurai VS, Seyed ES, Khoo PC, Chua MC. Evidence-Based Practices Reduce Necrotizing Enterocolitis and Improve Nutrition Outcomes in Very Low-Birth-Weight Infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2021;45:1408–16. <https://doi.org/10.1002/jpen.2058>.