

Soporte nutrimental enteral como prevención de la Enterocolitis Necrotizante en neonatos pretérmino

Ramírez-Contreras Cynthia Yamilka^a, Magaña-López Gabriela^a

Resumen

La Enterocolitis Necrotizante (EN) es una de las principales enfermedades que afecta el tracto gastrointestinal del recién nacido pretérmino, teniendo repercusión en su estado nutricio y consecuentemente en su desarrollo. Es una entidad común en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). La alimentación enteral es clave en esta enfermedad, por lo que ha sido motivo de múltiples investigaciones respecto al tipo de alimento, inicio, progresión y adición de nuevos componentes. Este artículo presenta una revisión y discusión de los principales lineamientos de estas técnicas, sus beneficios y complicaciones.

Palabras clave: *alimentación enteral, enterocolitis necrotizante, nutrición, pretérmino.*

Preventing necrotizing enterocolitis with enteral nutrition support in preterm neonates

Abstract

Necrotizing Enterocolitis (NE) is one of the main and most common diseases affecting the gastro- intestinal tract of the preterm neonate, which can have an impact on the patient's nutritional state and development. Enteral nutrition plays an important role in the outcome of this disease, which is why many studies have been conducted in regards of the type of formula, moment of initiation, progression and addition of new components. This article presents a revision and discussion of guidelines regarding these techniques, benefits and complications

Key words: *enteral nutrition, necrotizing enterocolitis, nutrition, preterm.*

a. Pasantes de la Licenciatura en Nutrición de la Universidad de Guadalajara asignadas a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
Contacto: nut.cramirez@gmail.com
Ramírez-Contreras CY; Magaña-López G. Soporte nutrimental enteral como prevención de la enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros. Rev Med MD 2011; 2(3):150-154

Introducción

La EN es una de las principales enfermedades que afectan el tracto gastrointestinal del recién nacido pretérmino (RNP).^{1,2,3} En el 90-95% de los casos se presenta en neonatos de menos de 36 semanas de gestación. Su aparición es inversamente proporcional a la edad gestacional, con mayor incidencia en RNP menores de 1,500 gramos.^{4,5} A pesar de los avances en materia de cuidado pre y postnatal del neonato, esta enfermedad sigue siendo considerada como una de las enfermedades con mayor morbi-mortalidad del RNP.⁶ En México se estima que la prevalencia es de 18%. En Estados Unidos son afectados del 7% al 14% de los RNP, además se estiman 9,000 casos cada año, con una tasa de letalidad del 15 al 30%, generando altos costos y una mayor estancia en la UCIN, con el consecuente riesgo de presentar sepsis, shock, necrosis intestinal y muerte.^{7,8,9,10}

Fisiopatología de la Enterocolitis Necrotizante

La EN es una enfermedad multifactorial, la etiología exacta aún es desconocida, aunque se han identificado factores de riesgo entre los que destacan los siguientes:

Daño hipóxico-isquémico

Es un factor que contribuye en gran medida al desarrollo de la EN. La hipoxia conlleva a un proceso de redistribución sanguínea en donde el flujo sanguíneo a nivel mesentérico se deriva a órganos vitales como el cerebro y el corazón, ocasionando así isquemia intestinal. La re-perfusión a nivel mesentérico desencadena la cascada de la inflamación que provoca daño a la mucosa, aumentando el riesgo de colonización bacteriana.^{11,12,13}

Otros factores importantes que causan reducción del flujo sanguíneo a nivel mesentérico pudiendo desencadenar EN son: madre con preeclampsia, cardiopatía congénita, presencia de catéteres arteriales umbilicales, apnea, exposición fetal a la cocaína, policitemia, entre otras.^{10,13,14,15}

Inmadurez del tracto gastrointestinal

En la mayoría de los pacientes con EN, la barrera gastrointestinal se ve involucrada por varios aspectos fundamentales:

Alteración de la integridad de unión epitelial

La fuerte unión de las células epiteliales sirve para formar una barrera hacia fluidos y otras moléculas; sin embargo, la introducción hacia la luz intestinal de alimento en una cantidad o concentración que no puede ser procesada trae como consecuencia la lesión de la mucosa intestinal, lo que provoca la liberación de citocinas proinflamatorias y dicha unión de células epiteliales se ve afectada, lo que resulta en hiperpermeabilidad intestinal y lleva posteriormente a translocación bacteriana. Otros factores que contribuyen a la permeabilidad intestinal son la producción deficiente del factor de crecimiento epidérmico, que contribuye a la reparación de células intestinales; producción elevada de factor de activación plaquetaria (FAP), potente mediador inflamatorio y mediador vasoconstrictor; poca actividad de la enzima acetilhidrolasa degradadora de FAP, característica propia del RNP.¹⁶

Se han identificado hongos, bacterias y algunos virus que desencadenan la producción de mediadores intracelulares

que alteran el flujo capilar, causando lesiones sobre la mucosa intestinal¹³; algunos agentes aislados en neonatos afectados por EN se describen en la Tabla 1.

Peristalsis irregular

La peristalsis intestinal también está relacionada a la prematuridad de los pacientes, ya que se mantiene irregular hasta el octavo mes de gestación. Debido a que los movimientos peristálticos son irregulares, el tiempo en que los enterocitos están en contacto con los antígenos bacterianos aumenta, provocando una respuesta inflamatoria; además, los productos de los hidratos de carbono provenientes de la alimentación enteral, fungen como sustrato bacteriano.¹⁶

Deficiencias de los componentes de la barrera mucosa

La mucosa intestinal constituye una importante barrera para protección intestinal ya que produce, entre otras cosas, inmunoglobulina A (IgA) que está presente en las secreciones mucosas.¹⁷ La deficiencia de producción de IgA en RNP facilita la translocación bacteriana a través de la pared intestinal.^{16,18}

Alteraciones de la flora microbiana del intestino

La EN muchas veces está relacionada a agentes infecciosos, por lo que la colonización anormal del intestino contribuirá a su desarrollo.¹⁹ Debido al alto riesgo de infección que presenta este grupo de pacientes, se inicia tratamiento antibiótico de amplio espectro, lo cual alterará la flora intestinal normal. *Bifidobacteria* es la bacteria encontrada comúnmente en el tracto gastrointestinal sano; sin embargo, los pacientes ingresados en la UCIN raramente se encuentran colonizados por ella, a éstos se les aíslen bacterias como *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Enterococcus* y *Clostridia*.¹⁶⁻¹⁸

Tabla 1. Agentes infecciosos asociados con Enterocolitis Necrotizante

Bacterias	Virus
Estafilococo coagulasa-negativo	Rotavirus
<i>Escherichia coli</i>	Coronavirus
<i>Klebsiella spp</i>	
<i>Enterobacter spp</i>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Salmonella spp</i>	
<i>Clostridium difficile</i>	
<i>Clostridium perfringens</i>	
<i>Clostridium butyricum</i>	

Tomado de: Jacobowitz E. Necrotizing Enterocolitis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and practice of Pediatric Infectious Diseases. Churchill livingstone. Second edition: 383-388.

Alimentación Enteral como factor de riesgo

Aunque se ha descrito que la etiología de la EN es multifactorial, se ha observado en estudios que el 90% de los RNP que desarrollan esta enfermedad lo hacen después de ser alimentados por vía enteral, mientras que sólo el 10% la presentan antes de ser alimentados.²⁰ Los factores de riesgo con respecto a la alimentación enteral que se reportan en la literatura son: el momento de inicio de la vía oral, tipo de alimento (osmolaridad y concentración), volumen de la fórmula que se inicia y la velocidad con que ésta se administra.⁸



leche.^{29,30}

Gómez en su experiencia clínica durante 2 años, observó que alimentar al RNP con leche materna desde las primeras 24-48 horas de nacimiento con bolos intermitentes, así como estimularlo con sesiones de mamá canguro redujo a cero la incidencia de enterocolitis necrotizante.⁵

Probióticos como prevención de enterocolitis necrotizante

Los probióticos son bacterias “benéficas” anaerobias que promueven la maduración y colonización del intestino, su administración evita la presencia de bacterias patógenas. El papel del probiótico en los RNP es importante, ya que se ha demostrado que el intestino de estos pacientes es deficiente en bacterias “benéficas” y por tanto, presentan mayor susceptibilidad a la colonización por bacterias patógenas, aunado a esto, *in vitro* se ha observado que estas bacterias patógenas atacan más fácilmente las células epiteliales de neonatos pretérminos que las del neonato de término.^{17,22,31}

Dentro de este contexto, el rol de la microflora intestinal ha sido objeto de estudio, encontrando los siguientes beneficios: estimulación del sistema inmune (inducción de citocinas antiinflamatorias e inmunoglobulina A) e inhibición o reducción del factor NF- κ B implicado en la inflamación en el epitelio.^{17,22}

En un estudio realizado por Lin et al, se administraron probióticos en la alimentación enteral (independientemente si era leche materna o fórmula) a 217 neonatos pretérmino que pesaron menos de 1500 gramos. Se realizó comparación con otra muestra con las mismas características de la primera (217 neonatos <1500g) a la que no se le administró probióticos, con un seguimiento por 6 semanas. La mezcla de probióticos era de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium bifidum* en una cantidad de 125 mg/kg y se administraba cuando el neonato llegaba a una alimentación enteral completa. La alimentación fue de la siguiente manera: el primer día de vida se les administró 1ml/kg dos veces al día de agua destilada seguido por leche materna, la cantidad de leche fue aumentando conforme a tolerancia con incrementos no mayores a 20 ml/kg/día. Se alcanzó una alimentación enteral completa con 100 ml/kg/día. El resultado fue una disminución de la incidencia de EN en el grupo de casos 4 y 20 respectivamente para cada grupo.⁷

En 2010 se publicó un meta-análisis en el que se demostró la eficacia de los probióticos en la prevención de EN y mostró resultados significativos en la reducción de la mortalidad por todas las causas. No se encontraron diferencias significativas en la presencia de sepsis derivada de la terapia con probióticos.³²

En numerosos estudios se ha comprobado que las cepas *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardii*, *Bifidobacterium infantis*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium bifidus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* y *Bifidobacterium lactis* son las que han demostrado beneficios en la prevención de EN, incluso recomiendan la ejecución de esta terapia de manera rutinaria.^{32,33}

Adición de otras sustancias en fórmulas enterales

Se ha observado que los pacientes con EN tienen deficiencia de aminoácidos específicos como la arginina y glutamina, los cuales son esenciales para la integridad intestinal, por lo que el suplemento de estos aminoácidos ha sido tema de investigación para el tratamiento y prevención de la EN.^{34,35}

La glutamina es el sustrato principal del intestino y provee nitrógeno para la síntesis de aminoazúcares que están involucrados en el mantenimiento de la mucosa intestinal, funciones digestivas y es utilizado en gran medida por las células del sistema inmune. Por su parte, la arginina es otro nutriente que parece mostrar protección de las funciones gastrointestinales y se ha observado una reducción de la incidencia de EN después de ingerir un suplemento de arginina.¹² En la actualidad hay diversos estudios que muestran los beneficios de adicionar glutamina en la alimentación enteral de los neonatos hospitalizados. Un estudio realizado en pacientes de muy bajo peso al nacer, dividió la muestra en dos grupos: aquellos con fórmula suplementada con glutamina (casos) y otros con fórmula estándar (controles); mostró que los pacientes en el grupo de casos tuvieron significativamente menor desarrollo de sepsis (30% vs 11%), y presentaron mejor tolerancia a la alimentación enteral. Concluyeron que el uso de fórmula suplementada con glutamina disminuye la morbilidad en neonatos de muy bajo peso al nacer.³⁶ Otro estudio que utilizó los mismos criterios de suplementación y elección de pacientes no mostró diferencia significativa en la tolerancia, pero sí hubo diferencia significativa en el desarrollo de sepsis (menor número en los casos), lo que coincide con el estudio anterior. Concluyendo que la suplementación de glutamina enteral reduce significativamente los costos hospitalarios.^{36,37} Otra característica importante que destaca la suplementación de glutamina, es el resultado encontrado en un estudio realizado en ratas y publicado en 2003 por Akisu et al, que demuestra que la suplementación oral de L-glutamina reduce la evidencia histológica de lesión intestinal.³⁸

En el caso de la arginina, su uso se basa en que es un precursor del ácido nítrico (AN), el cual es un mediador no adrenérgico y no colinérgico de la inhibición neural, que causa la relajación del intestino; además, hay estudios que sugieren que la formación de AN mantiene la integridad de la mucosa intestinal protegiéndolo de toxinas transmitidas por la sangre y mediadores de destrucción tisular.^{39,40} Estudios realizados en neonatos pretérmino muestran que la arginina reduce significativamente la incidencia de EN, esto a razón de 1.5 mmol/kg/día.^{2,41} Otro estudio realizado en lechones por Di Lorenzo, propuso que el tratamiento con L-arginina definitivamente debe ser considerada como una modalidad de tratamiento en la EN.³⁹

El tema que actualmente también está en investigación es la suplementación con IgA en la fórmula que se ofrece a recién nacidos con bajo peso al nacimiento, lo que ha demostrado prevenir la EN, sin embargo, todavía se requieren más estudios para evaluar las características de la suplementación, beneficios y complicaciones.⁴²

Cuando se administra una alimentación enteral agresiva (inicio precoz de alimentación a volúmenes altos con fórmulas hiperosmolares e incrementos rápidos), sin tomar en cuenta el estado del tracto gastrointestinal de un pretérmino es muy común que se desarrolle EN.^{4,22}

Utilización de Medicamentos

Se ha sugerido que la indometacina usada para lograr el cierre de la persistencia del conducto arterioso, pudiera tener como efecto colateral, disminución del flujo sanguíneo a nivel mesentérico, cerebral y renal, lo que influye en el desarrollo de la EN; sin embargo, se necesitan más estudios aleatorizados controlados diseñados para la evaluación del uso de la terapias con este grupo de fármacos en términos de morbilidad en los neonatos pretérmino.^{22,23}

Se ha estudiado también la relación de la administración de vitamina E con la EN. En un estudio realizado por Finer et al, en neonatos de muy bajo peso al nacer, se observó que el desarrollo de EN se relaciona con la dosis oral administrada, que corresponde a 200mg, haciendo de ésta una preparación hiperosmolar; sin embargo, para disminuir el riesgo en aquellos pacientes que requieran dicha vitamina, se sugiere la administración parenteral o dosis de baja osmolaridad en las primeras 12 horas de vida.²⁴

Prevención de enterocolitis por medio de la alimentación enteral mínima

El feto ingiere alrededor de 150 ml/k/día de líquido amniótico, con lo que promueve la maduración intestinal, la motilidad es desarrollada en el segundo trimestre de embarazo. La exposición temprana a nutrientes enterales promueve la peristalsis y maduración intestinal del RNP.¹² La alimentación enteral mínima prolongada (alrededor de 10 días), comparado con una alimentación progresiva (comenzando con estimulación mínima de alrededor de 20 ml/k/día y progresando hasta 140 ml/k/día en un periodo de 10 días) reduce el riesgo de EN. Berseth en un artículo publicado en el 2003 demostró que solo 1 neonato de 71 desarrolló EN cuando se le administró alimentación enteral mínima prolongada durante 10 días; comparado con 7 de un grupo de 70, que desarrollaron EN con una alimentación progresiva.²⁰

Mientras algunos estudios indican que comenzar la alimentación enteral tempranamente minimiza el riesgo de atrofia de mucosa y minimiza el riesgo de EN, otros señalan que iniciar la alimentación enteral tardíamente, así como avanzar con volúmenes de alimento lentamente, y optar por leche materna reduce la incidencia en su población de 4.8% a 1.1%.²²

En cuanto a la progresión de alimentación enteral, los estudios sustentan que incrementar volúmenes de líquidos enterales a 20-25 ml/k/día son seguros.¹² En una revisión del 2010 se menciona que lo ideal es aumentar el volumen de alimentación enteral tan rápido como el recién nacido lo tolere, ya que para lograr aumento de peso en los pacientes se requiere de balance energético positivo; tomando en cuenta que para obtener ganancias de 15 a 20g/kg/día se requiere de

40 a 60 kcal por arriba del gasto metabólico basal, y que por cada 3 a 5 kcal obtenidas, el neonato ganará 1 gramo de peso, entonces se requerirán de 110 a 140kcal/kg/día para satisfacer las necesidades de crecimiento.²⁵

En cuanto a la seguridad de la alimentación enteral mínima, un estudio reveló que, si bien ésta no muestra diferencia significativa en la disminución de incidencia de EN, tampoco aumenta los riesgos de desarrollarla. Esto se comprobó en un estudio donde se dividió la muestra en pacientes alimentados hasta después de ser extubados (alimentación tardía) y aquellos alimentados desde el primer día, incluso aún intubados (alimentación temprana); se observó que los pacientes del grupo que fue alimentado tempranamente, presentaron significativamente mayor aumento de peso, lo que resultó en una mejor evolución clínica. Estos resultados llevaron a concluir que iniciar tempranamente la alimentación enteral no aumenta el riesgo de EN, sino que mejora el pronóstico clínico y disminuye la estancia hospitalaria del paciente.^{25,26}

En general, se ha sugerido que iniciar con volúmenes de 12 a 24 ml/kg/día es seguro y que completar los requerimientos por vía enteral entre 3 semanas parece reducir la incidencia de EN, lo que llevará a mejor tolerancia oral, mayor actividad enzimática intestinal, mejor patrón de crecimiento, menor riesgo de sepsis y menor estancia hospitalaria.^{19,26}

Papel de la leche materna

Alimentar al RNP con leche materna es la mejor opción para evitar la EN, y se ha constatado que es una de las pocas prácticas que reduce la incidencia de EN.^{12,19,27} La leche materna es considerada el alimento de elección por poseer factores que promueven la maduración intestinal, como: el factor de crecimiento epidérmico, que tiene un papel importante en la reparación de la barrera intestinal, y el factor de unión a la heparina y crecimiento epidérmico (*heparin-binding epidermal-like growth factor*) que juega un papel importante en la respuesta inmediata a daño de tejido e hipoxia y está implicado en la cicatrización de heridas.^{11,18,28} La enzima acetilhidrolasa degradadora del factor de activación plaquetaria, se encuentra en muy poca cantidad en el neonato hasta la 6ta semana de vida extrauterina. Sin embargo, posteriormente la podrán obtener de la leche materna; estudios en animales han reportado que la incidencia de EN inducida por hipoxia es mucho menor tras la administración de esta enzima. El usar fórmula láctea para la alimentación del neonato, da susceptibilidad al desarrollo de EN, ya que éstas no contienen la enzima acetilhidrolasa.²⁹

En un estudio realizado por Lucas en 1991 se incluyeron 926 pacientes pretérmino divididos en dos grupos, el primero se alimentaría sólo de leche humana y el segundo de fórmula láctea; se obtuvieron 51 casos sospechosos y 31 casos confirmados de EN. Se observó que hubo de 6 a 10 veces más casos de EN en el grupo que fue alimentado con fórmula láctea en comparación con el que fue alimentado con leche humana. La leche humana de banco de leche fue tan eficiente como la leche directamente de la madre. Este estudio sugiere que la leche materna funge como factor protector al desarrollo de la EN, ya sea leche de la propia madre o de banco de

Conclusiones

Aún existe controversia sobre la fisiopatología de la enterocolitis necrotizante y el papel de los factores de riesgo. Una alimentación en volumen o características inapropiadas aumenta la posibilidad del desarrollo de EN, se ha planteado como segura y benéfica la nutrición enteral mínima con volúmenes de 12-25 ml/k/día; también hay estudios en los que los autores muestran que no hay razón para postergar el inicio de la alimentación enteral con los debidos lineamientos previamente discutidos. La leche materna es siempre la mejor opción para la disminución en la incidencia de EN. La restitución a la alimentación enteral después de la resolución de EN debe ser lenta y cuidadosa, y con una fórmula elemental que permita la absorción óptima de todos los nutrientes minimizando el riesgo de provocar un daño a la mucosa intestinal.

El papel de los probióticos en estudios bien controlados muestra resultados positivos. Se deberá considerar su uso de manera rutinaria.

La arginina y glutamina muestran resultados positivos sobre la disminución de la incidencia de EN y sus complicaciones. La adición de inmunoglobulinas a las fórmulas sigue en fase experimental y deberán aclararse los beneficios y consecuencias de la misma.

Referencias Bibliográficas

1. Huston RK, Dietz AM, Campbell BB, Dolphin NG, Sklar RS Wu YX. Enteral water for hypernatremia and intestinal morbidity in infants less than or equal to 1000g birth weight enteral water and intestinal morbidity. *J Peri. 2007; 27: 32-38.*
2. Yurdakök M. What next in necrotizing enterocolitis?. *Turk J Pediatr 2008; 50 (1):1-11.*
3. Neu J. Necrotizing enterocolitis: pathophysiology and prevention. *J Par Ent Nutr. 1999; 23 (5): s13-s19.*
4. Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr 2007; 85 (suppl): 629S-634S.*
5. Mena-Miranda V, Riverón-Corteguera R, et al. Factores de Riesgo asociados a la mortalidad por enterocolitis necrotizante. *Rev Cubana Pediatr 1998; 70 (4): 170-175.*
6. Pápi-Gómez A. Lactancia materna en prematuros. *Bol Pediatr 1997; 37:147-152.*
7. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien R, Tsao LY, Chen CH, Su BH. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: A multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics 2008; 122: 693-700.*
8. Miranda I, Ochoa E, Rodriguez I, Ábreo V. Prevalencia y factores de riesgo para enterocolitis necrosante en recién nacidos de 1000 a 1500 g en la unidad de cuidados intensivos neonatales del hospital universitario Dr. Eleuterio González desde el 1 de agosto del 2005 hasta el 31 de julio del 2006. *Medicina Universitaria 2007; 9 (34): 13-19.*
9. Bisquera JA, Cooper TR, Berseth CL. Impact of necrotizing enterocolitis on length of stay and hospital charges in very low birth weight infants. *Pediatrics 2002; 109: 423-428.*
10. Jacobowitz E. Necrotizing Enterocolitis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and practice of Pediatric Infectious Diseases.* Churchill livingstone. Second edition: 383-388.
11. Petrosyan M, Guner Y, Williams M, Grishin A, Ford H. Current concepts regarding the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int. 2009;25:309-318.*
12. Panigrahi P. Necrotizing Enterocolitis. A practical guide to its prevention and management. *Pediatr Drugs 2006; 8 (3): 151-165.*
13. Jasso L. Padecimientos neonatales que requieren cuidados intensivos. En: Jasso L. *Neonatología Práctica.* Editorial Manual Moderno 6 ta edición. México 2005; 191-285.
14. Kliegman RM. Neonatal necrotizing enterocolitis: bridging the basic science with clinical disease. *J Pediatr 1990;117:833-5.*
15. Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, et al. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr 1991;119:630-8.*
16. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing enterocolitis in newborns pathogenesis, prevention and management. *Drugs. 2008; 68 (9):1227-1238.*
17. Salzman N, Underwood MA, Bevins CL. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: A hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Seminars in Immunology. 2007; 19 (2): 70-83.*
18. Mshvildadze M, Neu J. The infant intestinal microbiome: Friend or Foe?. *Early Human Development. 2010; 86 (1):67-71.*
19. Schurr P, Perkins EM. The relationship between feeding and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Neonatal Network 2008; 27 (6): 397-407.*
20. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU. Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics 2003; 111:529-534.*
21. Kliegman RM. The relationship of neonatal feeding practices and the pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics 2003; 111:671-672.*
22. Pietz J, Achanti B, Lilien L, Clifford-Stepka E, Mehta SK. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a 20 year experience. *Pediatrics 2007; 119: e164-e170.*
23. Mercanti I, Boubred F, Simeoni U. Terapeutic closure of the ductus arteriosus: Benefits and limitations. *J Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2009; 22(supp 3): 14-20.*
24. Finer NN, Peters KL, Hayek Z, Merkel CL. Vitamin E and necrotizing enterocolitis. *Pediatrics. 1984; 73 (3): 387-394.*
25. Guillani W, Oktavia Y. The Systematic Review of Necrotizing Enterocolitis; Risk, Prevention and Outcomes. *HealthMED 2010; 4(2):297-309.*
26. Cakmak Celik F, Aygun C, Cetinoglu E. Does early enteral feeding of very low birth weight infants increase the risk of necrotizing enterocolitis? *European J Clin Nutr 2009; 63: 580-584.*
27. Stout G, Lambert DK, Baer VL, Gordon PV, Henry E, Wiedmeier SE y cols. Necrotizing enterocolitis during the first week of life: a multicentered case-control and cohort comparison study. *J Perinatology 2008; 28: 556-560.*
28. Buitrago S, Ariza G, Quiroz Y, Valderrama F. Enterocolitis necroante. (Spanish). *MedUNAB [serial on the Internet]. (2008, Apr), [cited July 16, 2009]; 11 (1): 37-44. Available from: MedicLatina.*
29. Upgrave K. Necrotizing enterocolitis: the evidence for use of human milk in prevention and treatment. *J Hum Lact 2004; 20: 335- 341.*
30. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet. 1990; 336 (8730): 1519-1523.*
31. Anderson T, Lord A, Shotkoski N, O'Keefe C. The use of probiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis in the peramture infant. *ICAN. 2009; 1: 246-252.*
32. Deshpande G y cols. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics 2010; 125 (5):921-930.*
33. Alfaleh K, Bassler D. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev. 2008; (1):CD005496*
34. Becker RN, Wu G, Galanko JA, Chen W, Maynor AR, Bose CL, Rhoads JM. Reduced serum amino acid concentrations in infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatrics. 2000; 137 (6): 785-793.*
35. Zamora SA, Amin HJ, McMillan DD, Kubes P, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG, Scott RB. Plasma L-arginine concentrations in premature infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatrics. 1997; 131 (2): 226-232.*
36. Neu J, Roig JC, Meetze WH, Veerman M, Carter C, Millsaps M, Browling D, Dallas MJ, Sleasman J, Knight T, Auestad N. Enteral glutamine supplementation for very low birth weight infants decreases morbidity. *J Pediatrics. 1997; 131 (5): 691-699.*
37. Van-Den-Berger A, Van-Elburg RM, Westerbeek E, Twisk J, Fetter W. Glutamine-enriched enteral nutrition in very-low-birth-weight infants and effects on feeding tolerance and infectious morbidity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr 2005; 81: 1397-1404.*
38. Akisu M, Baka M, Huseynov A, Kultursay N. The role of dietary supplementation with L-glutamine in inflammatory mediator release and intestinal injury in hypoxia/reoxygenation-induced experimental necrotizing enterocolitis. *Annals of Nutrition and metabolism. 2003; 47 (6):262-266.*
39. Di Lorenzo, Bass J, Krantis A. Use of L-arginine in treatment of experimental necrotizing enterocolitis. *J Pediatric Surgery. 1995; 30(2):235-241.*
40. Wu G, Haynes TE, Li H, Meininger CJ. Glutamine metabolism in endothelial cells: ornithine synthesis from glutamine via pyrroline-5-carboxylate synthase. *Comp Biochem Physiol. 2000; 126 (1): 115-123.*
41. Amin HJ, Zamora SA, McMillan DD, Fick GH, Butzner JD, Parsons HG, Scott RB. Arginine supplementation prevents necrotizing enterocolitis in the premature infant. *J Pediatr. 2002; 140 (4):425-431.*
42. Eibl MM, Wolf HM, Furnkranz H, et al. Prevention of Necrotizing Enterocolitis in low-birth weight infants by IgA-IgB feeding. *N Engl J Med 1988; 319:1-7.*

