

ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

Servei de Neonatologia

Servei de Cirurgia Pediàtrica

Servei de Gastroenterologia Pediàtrica

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria


Servei de Medicina Preventiva

Servei de Microbiologia

Servei de Farmàcia

Vall d'Hebron Barcelona Campus Hospitalari


AGOSTO 2022

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 2

INFORMACIÓN DEL DOCUMENTO

AUTORES:

Cognom 1	Cognom 2	Nom	Categoria professional	Servei
Castilla	Fernández	Yolanda	Facultativa especialista	Servei de Neonatologia
Camba	Longueira	Fátima	Facultativa especialista	Servei de Neonatologia
Ribes	Bautista	Carmen	Facultativa especialista	Servei de Neonatologia
Esclapés	Giménez	Teresa	Facultativa especialista	Servei de Neonatologia
Tripodi		Cinzia	Facultativa especialista	Servei de Neonatologia
Creus	Molins	Anna	Facultativa especialista	Servei de Neonatologia
Linde	Sillo	Ángeles	Facultativa especialista	Servei de Neonatologia
Hernández	Pérez	Susana	Facultativa especialista	Servei de Neonatologia
Castillo	Salinas	Fèlix	Cap de servei	Servei de Neonatologia
Molino	Gahete	José Andrés	Facultatiu especialista	Servei de Cirurgia Pediàtrica
Guillén	Burrieza	Gabriela	Cap de secció	Servei de Cirurgia Pediàtrica
Redecillas	Ferreiro	Susana	Facultatiu especialista	Unitat de Gastroenterologia Pediàtrica
Segarra	Cantón	Oscar	Facultatiu especialista	Unitat de Gastroenterologia Pediàtrica
Parramón	Teixidó	Carlos Javier	Farmacèutic	Servei de Farmàcia
Larrosa	Escartín	Nieves	Cap de secció	Servei de Microbiologia
Martínez	Gómez	Xavi	Cap de servei	Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia
Frick		Marie Antoinette	Facultativa especialista	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Soler	Palacín	Pere	Cap de secció	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 2

GESTIÓN DE LAS MODIFICACIONES

Revisió	Data	Descripció	Validat	Data validació
R1	JUNIO 2019	Actualització document 2008	Tots	2019
R2	MAYO 2022	Actualització document 2019	MAF, PSP, FLC, YCF, TEG, CT, CJPT	AGOSTO 2022

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 3

1. JUSTIFICACIÓN.

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una enfermedad caracterizada por la necrosis isquémica de la mucosa intestinal, que se asocia a inflamación y presencia de gas en la pared intestinal y en el sistema venoso portal. Sus signos clínicos inicialmente pueden ser sutiles, lo que supone un reto diagnóstico en una entidad en la que el retraso en el tratamiento puede conllevar secuelas importantes, principalmente en el neonato prematuro y de bajo peso. La ECN es una de las emergencias gastrointestinales más frecuentes en el recién nacido.

Todo ello justifica la existencia de un protocolo de actuación que facilite la aproximación diagnóstica, con un correcto uso de pruebas complementarias, un uso racional de antibióticos y un abordaje nutricional adecuado.

2. OBJETIVO.

Ofrecer una serie de recomendaciones sobre el manejo de la ECN en el neonato a término y prematuro atendido en el Servicio de Neonatología del Hospital del Nen i Hospital de la Dona del Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus.

3. ACTIVIDADES Y CONTENIDO DEL PROTOCOLO.

3.1 INTRODUCCIÓN.

La ECN es una de las principales causas de morbilidad en los supervivientes de las UCI neonatales, particularmente en los prematuros de muy bajo peso. El reconocimiento precoz de esta patología, así como su tratamiento intensivo, pueden mejorar los resultados clínicos.

3.2 ETIOPATOGENIA.

La patogenia de esta enfermedad no ha sido establecida, pero se supone que alguna noxa de carácter general que afecta al tubo digestivo, como la hipotensión, la asfisia perinatal, un vasoespasmo intestinal (con o sin trombosis) o una policitemia, entre muchos otros factores que han sido sugeridos, producirían una isquemia intestinal que

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 4

lesionaría la mucosa. Los hallazgos específicos varían y dependen de la progresión de la enfermedad y de la presencia de factores patogénicos subyacentes. El íleon terminal y el colon están involucrados en la mayoría de los casos, aunque todo el tracto gastrointestinal puede estar afectado en los casos más graves. Una característica de este proceso es la formación de una neumatosis asociada, probablemente secundaria a la penetración de bacterias a la pared intestinal a través de las lesiones iniciales de la mucosa.

En el examen macroscópico puede objetivarse:

- intestino distendido con edema de mucosa y hemorrágico;
- colecciones subserosas de gas en el borde mesentérico;
- necrosis gangrenosa en el borde antimesentérico y,
- perforación intestinal.


Otros hallazgos incluyen inflamación aguda, infiltración bacteriana secundaria y colecciones de gas. Los trombos vasculares son raros.

3.3 EPIDEMIOLOGÍA.

La ECN constituye, junto con la prematuridad y el distrés respiratorio, una de las causas más importantes de estancias hospitalarias muy prolongadas. Su incidencia global se estima entre el 0,5 y el 5% nacidos vivos, siendo de alrededor del 7% en niños con muy bajo peso al nacer (<1500g) según datos publicados por la red SEN1500 y otros estudios.

En la base de datos SEN 1500 se observa que su incidencia ha descendido en los últimos años y que en 2018 fue del 5%, con necesidad de tratamiento quirúrgico en el 62% de los casos.

La incidencia varía mucho según el centro, la raza, el sexo, el peso al nacimiento y la prematuridad siendo muy poco frecuente en los niños nacidos a término (5-10% de los casos). En éstos se presenta principalmente en los que tienen una patología de base

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 5

como asfíxia, enfermedades cardíacas congénitas, policitemia, sepsis o enfermedades respiratorias.

3.4 FACTORES DE RIESGO IMPLICADOS EN LA ECN.

Se desconoce la patogénesis de la ECN, pero es probable que la heterogeneidad de la enfermedad se deba a múltiples factores que producen lesión de la mucosa intestinal en un huésped susceptible. Los siguientes factores han sido implicados en la patogénesis de ECN (**tabla 1**).


Tabla 1. Factores implicados en la ECN

Prematuridad
Inmadurez de la barrera intestinal (elevada permeabilidad de la barrera intestinal)
Colonización bacteriana anormal
Alimentación enteral
Elevada inmunorreactividad de la mucosa intestinal
Alteraciones del tono microvascular intestinal
Medicaciones que causan lesión de la mucosa intestinal o sobrecrecimiento bacteriano
Predisposición genética
Antibióticos de amplio espectro previos (alteración microbioma)

Se cree que la infección tiene un papel en la etiopatogenia de la ECN ya que:

- se ha documentado bacteriemia en un 20-30% de los casos de ECN;
- se han aislado bacterias patogénicas en el líquido peritoneal y muestras patológicas en los casos de ECN;
- se han descrito brotes epidémicos de agentes microbianos asociados a ECN y,
- se ha demostrado la eficacia de los antibióticos en modelos animales experimentales de sepsis intraabdominal y ECN.

Los microorganismos más frecuentemente implicados son las enterobacterias. En un estudio en el que se analizaron las muestras de líquido peritoneal de casos de ECN con perforación los Gram negativos se aislaron en 87%, Gram positivos en 44%, *Candida*

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 6

spp. en 15% y anaerobios en 6% de las muestras (Coates E.W. *et al* 2005). La **tabla 2** recoge los microorganismos implicados en la ECN descritos en la literatura.

Tabla 2. Microorganismos implicados en la ECN


Bacterias	Virus	Hongos
<i>Escherichia coli</i>	Astrovirus	<i>Candida</i> spp.
<i>Klebsiella</i> spp.	Rotavirus	
<i>Enterobacter</i> spp.	Coronavirus	
<i>Citrobacter</i> spp.	Enterovirus	
<i>Serratia</i> spp.	Citomegalovirus	
<i>Acinetobacter</i> spp.		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
<i>Salmonella</i> spp.		
EPCN		
<i>Staphylococcus aureus</i>		
<i>Enterococcus</i> spp.		
<i>Clostridioides</i> spp.		
<i>Bacteroides</i> spp.		

EPCN: Estafilococo plasmocoagulasa negativo

3.5 CLÍNICA.

La mayoría de los recién nacidos prematuros que desarrollan ECN estaban sanos, se alimentaban correctamente y crecían de forma adecuada. Cambios en la tolerancia enteral con retenciones gástricas es un signo precoz. La cronología de inicio de síntomas varía y parece estar inversamente relacionado con la edad gestacional. En general, el 75% de los casos se presenta antes de los 30 días de vida. La edad media de inicio de los síntomas en los <26 semanas de gestación son los 23 días y para aquellos >31 semanas de gestación al nacimiento, la edad media es de 11 días.

La presentación clínica de la ECN consiste en signos sistémicos y abdominales:

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 7

- los signos sistémicos no son específicos, incluyen apnea, fallo respiratorio, letargia, mala tolerancia y/o inestabilidad térmica. La hipotensión resultante del shock séptico puede estar presente en los casos más graves;

- signos abdominales: distensión abdominal, cambios de coloración de la pared abdominal, retención gástrica (alimentarias o biliosas), dolor a la palpación, vómitos, diarrea y/o sangrado rectal (hematoquecia).

El estadiaje de la ECN se realiza mediante los criterios de Bell (clínicos y radiológicos), aunque el tratamiento se decide en base a los signos clínicos del paciente más que al estadiaje particular. Cada nuevo estadiaje, incluye las características del estadiaje anterior junto con nuevos hallazgos adicionales debido a la progresión de la enfermedad (**Tabla 3**).

Existe desacuerdo entre los expertos de si el estadiaje I de Bell es ECN ó una situación de íleo/intolerancia inespecífica del prematuro.

En un tercio de los casos, la ECN se sospecha pero no se confirma (estadiaje I) y los síntomas se resuelven gradualmente. Los pacientes con estadiaje I y IIA de Bell tienen un pronóstico muy favorable y no presentan secuelas. Entre un 25 y un 40% de los casos, la progresión de la ECN es fulminante con signos de peritonitis y sepsis, y rápido desarrollo de coagulación intravascular diseminada y shock.



	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1

Tabla 3. Clasificación Estadiaje Bell modificado.

ESTADIAJE	CLASIFICACIÓN ECN	SIGNOS SISTÉMICOS	SIGNOS ABDOMINALES	SIGNOS RADIOLÓGICOS
IA	Sospecha	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia, letargia	Retención gástrica, distensión abdominal vómitos, sangre oculta en heces	Normal o dilatación intestinal, íleo leve
IB	Sospecha	Lo mismo que anterior	Sangre macroscópica en heces	Lo mismo que anterior
IIA	Confirmada, levemente enfermo	Lo mismo que anterior	Lo mismo que anterior, y ruidos intestinales ausentes con o sin dolor a la palpación	Dilatación intestinal, íleo, neumatosis intestinal
IIB	Confirmada, moderadamente enfermo	Lo mismo que anterior, y acidosis metabólica leve y trombocitopenia	Los mismo que anterior + dolor a la palpación con o sin celulitis abdominal o masa en cuadrante inferior derecho	Lo mismo que IIA y ascitis
IIIA	Avanzada, gravemente enfermo, intestino preservado	Lo mismo que IIB, e hipotensión, bradicardia, apnea grave, acidosis mixta, CID y neutropenia	Lo mismo que anterior, y signos de peritonitis, dolor a la palpación marcado y distensión abdominal	Lo mismo que anterior y ascitis
IIIB	Avanzada, gravemente enfermo, intestino perforado	Lo mismo que IIIA	Lo mismo que IIIA	Lo mismo que anterior y neumoperitoneo

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 9

3.6 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA.

Para realizar el diagnóstico de ECN debemos apoyarnos en la clínica del paciente, en los factores de riesgo y en las exploraciones complementarias. A continuación, se describen las pruebas complementarias que pueden ser útiles para el diagnóstico:

RADIOLOGÍA

RADIOGRAFÍA ABDOMINAL

Confirma el diagnóstico y se utiliza para el seguimiento de la progresión de la enfermedad. Aunque la radiografía es habitualmente útil para realizar el diagnóstico de ECN, cuando los hallazgos radiográficos son discordantes, las decisiones respecto al tratamiento se deben basar en la sospecha clínica.

La radiografía abdominal se realiza en decúbito supino. En pacientes en los que se sospecha perforación, las radiografías se deben realizar en decúbito supino con rayo horizontal o en decúbito lateral con el lado izquierdo apoyado en la cuna para detectar aire libre en el abdomen (visualización de aire entre la pared abdominal y el borde hepático).

Tras la evaluación inicial, se pueden realizar radiografías seriadas durante los primeros días o según lo requiera la situación clínica del paciente.

Los signos radiográficos que se pueden observar son:

- patrón anormal de aire con asas dilatadas de intestino compatible con íleo (estadijes precoces de ECN);
- neumatosis intestinal: burbujas de gas en la pared de intestino delgado (se observa en la mayoría de pacientes con estadijes II y III);
- gas venoso en el sistema portal;

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 110

-neumoperitoneo: típicamente ocurre en pacientes con estadios IIB de ECN que han presentado una perforación intestinal. Si existe una cantidad importante de aire intraabdominal puede observarse el signo de pelota de rugby en la radiografía en decúbito supino y,

-asa centinela fija: asa de intestino en posición fija, sugestiva de intestino necrótico y/o perforación en ausencia de neumatosis intestinal.


ECOGRAFIA ABDOMINAL

Cada vez se utiliza más la ecografía abdominal para el diagnóstico de ECN. Existe un metaanálisis (Cuna AC, et al. 2018) en el que se asocian los hallazgos ecográficos de aire libre, ausencia de peristalsis, perfusión ausente, ascitis compleja, colección de líquido focal, engrosamiento o adelgazamiento de la pared intestinal, ecogenicidad aumentada de la pared intestinal y dilatación intestinal, con aumento de la mortalidad y mayor probabilidad de que el paciente precise cirugía. Aunque actualmente no se realiza de forma rutinaria, la ecografía abdominal con doppler color también puede ser útil para detectar necrosis intestinal y alteraciones en la perfusión del intestino.

Se debe valorar realizar la ecografía abdominal en aquellos casos de ECN con sospecha de perforación intestinal no diagnosticada por radiografía de abdomen. La presencia de aire libre en porta y otros signos ecográficos también son útiles para el diagnóstico diferencial con otro tipo de patología como podría ser el íleo paralítico por un proceso séptico o la valoración de la posición de los vasos mesentéricos en el caso de vólvulo intestinal.

ENEMA DE CONTRASTE

No se recomienda realizarlo como método diagnóstico si se sospecha ECN activa puesto que puede resultar en una perforación intestinal con extravasación del contraste en el peritoneo. Sí que puede ser útil para descartar otro tipo de patologías

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 121

como podría ser un plug meconial o íleo meconial en los que el enema puede resultar tanto diagnóstico como terapéutico.

EVALUACIÓN DE LABORATORIO


ANALÍTICA SANGUÍNEA

- **Hemograma:** las alteraciones del recuento leucocitario son inespecíficas, aunque el recuento de neutrófilos absolutos de $<1500/mcl$ se observa con cierta frecuencia en pacientes con ECN y se asocia a peor pronóstico. La trombocitopenia es un hallazgo frecuente y puede producir hemorragias significativas. En la progresión del cuadro de ECN, un descenso de las plaquetas se correlaciona con un intestino necrótico y con empeoramiento de la enfermedad, mientras que un incremento en el recuento es un signo de mejoría.

- **Coagulación:** no se realiza de forma rutinaria, pero se debe obtener si el recién nacido tiene trombocitopenia o sangrado, ya que la CID es un hallazgo frecuente en el recién nacido con ECN grave. La CID se confirma si las plaquetas están disminuidas, el tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial está alargado, existe descenso del factor V y de la concentración de fibrinógeno e incremento del dímero D. También es necesario realizarla previo a la intervención quirúrgica si el paciente la requiere.

- **Bioquímica sanguínea y gasometría:** La persistencia de hiponatremia ($<130mEq/l$), hiperglucemia o hipoglucemia, y la acidosis metabólica son sugestivos de necrosis intestinal o sepsis. También se puede monitorizar el lactato y la acidosis como indicadores de progresión y/o curación de la enfermedad.

- **Proteína C reactiva (PCR):** la PCR puede ser normal en la fase precoz de la enfermedad, por lo que medidas seriadas en las primeras 24-48 h de sintomatología aumentan la sensibilidad. Asimismo, puede ser útil en la monitorización de la respuesta terapéutica. Se considera normal un valor de PCR $< 1mg/dl$.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 132

- **Procalcitonina (PCT):** la PCT es un reactante de fase aguda en respuesta a la infección bacteriana más precoz que la PCR. La PCT es superior a la PCR para el diagnóstico precoz de sepsis y en evaluar la respuesta al tratamiento antibiótico. Valores de PCT entre 0,5-2ng/ml se relacionan con inflamación, isquemia o infección localizada y valores > 2ng/ml con sepsis.


MICROBIOLOGÍA

Se debe realizar la evaluación de sepsis previo al inicio de la antibioterapia y los resultados de los cultivos deben utilizarse como guía para la terapia antibiótica dirigida.

- **Hemocultivo:** el hemocultivo es la técnica de referencia para el diagnóstico de sepsis neonatal, a pesar de sus limitaciones en cuanto al porcentaje de positividad (25%). **En nuestro centro, para optimizar el rendimiento, se recomienda la extracción de al menos 1 ml en pacientes de <2500g de peso y 2ml en >2500g.** Si el paciente no mejora clínicamente, o se decide un cambio de régimen antibiótico se deberá recoger una nueva muestra de hemocultivo para optimizar el diagnóstico microbiológico. Siempre que sea posible, la muestra se obtendrá preferiblemente de venopunción periférica, ó a través de un catéter recién colocado, para minimizar las contaminaciones. En niños menores de 1500g que lleven un catéter que refluya, el hemocultivo se puede extraer de esta vía.

- **LCR:**

Indicación de análisis del LCR: se recomienda realizar punción lumbar (PL) en menores de 28 días de vida si a término y en menores de 44 semanas corregidas si recién nacidos prematuros, si el neonato está clínicamente estable como para realizar el procedimiento y presenta: signos y síntomas de sepsis clínica (pacientes afectos de ECN estadíos \geq IIB ó especialmente en aquellos con PCR **y/o** PCT elevada), sospecha clínica de meningitis, empeoramiento analítico a pesar de tratamiento o si se aísla en el hemocultivo un microorganismo diferente al estafilococo plasmocoagulasa negativo (EPCN).

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 143

Interpretación del análisis del LCR: se deberá remitir una muestra de LCR para realizar estudio bioquímico, tinción de Gram y cultivo (celador en mano). La interpretación de la bioquímica del LCR se dificulta si la muestra es hemática (sobre todo con valores de hematíes > 500/mm³). Las fórmulas aplicadas en las punciones hemáticas para corregir el número de leucocitos no son fiables dado que no han demostrado beneficio diagnóstico. Ante dudas diagnósticas se repetirá la punción lumbar pasadas 48 h. En la **tabla 3** se recogen los valores de referencia patológicos para la interpretación del análisis del LCR.

Tabla 3. Valores de referencia patológicos para la interpretación de la citoquímica de LCR.

	LEUCOCITOS	PROTEINAS	GLUCOSA
RNAT	> 30 LEUCOCITOS/mcl	>100mg/dl	< 40mg/dl (<50% de glucosa en sangre)*
RNPT	> 40 LEUCOCITOS/mcl	>150mg/dl	< 30mg/dl (<50% de glucosa en sangre)*


*Se realizará determinación de glicemia en el momento de la realización de PL.

- **Coprocultivo y detección de antígenos virales en heces (rotavirus, adenovirus, astrovirus y enterovirus).**

- **Cultivo del líquido peritoneal en todos los casos de perforación.**

Como resumen, la actitud a seguir ante un paciente con sospecha de enterocolitis necrotizante consistirá en una evaluación inicial e inicio de tratamiento antibiótico empírico. Se deberá reflejar en la historia clínica, los síntomas o signos, los parámetros analíticos y radiográficos.

La evaluación inicial incluirá hemograma, bioquímica, gasometría, radiografía abdominal en decúbito supino, hemocultivo, coprocultivo y detección de antígenos virales en heces. En aquellos casos con afectación neurológica, signos clínico-analíticos de sepsis (pacientes afectos de ECN estadijes \geq IIB ó especialmente en aquellos con PCR y/o PCT elevada), aislamiento de un microorganismo en el hemocultivo (diferente al SPCN) ó mala evolución analítica a pesar de tratamiento, se completará con estudio bioquímico, cultivo y tinción de Gram de LCR (siempre y cuando la situación clínica del

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 14


paciente lo permita). En función del estadio y evolución se avisará al equipo de Cirugía Neonatal para valoración.

3.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

- Enteritis infecciosa: microorganismos como *Campylobacter* spp., *Clostridioides difficile*, *Salmonella* spp. y *Shigella* spp. pueden causar enterocolitis neonatal de etiología infecciosa. Estos microorganismos se aíslan en los coprocultivos, aunque su rol en la ECN es incierto. Las enteritis virales de la infancia se caracterizan por heces sanguinolentas, distensión abdominal y sepsis secundaria. Los virus detectados con más frecuencia en la enteritis son rotavirus y enterovirus y, en algunos casos, citomegalovirus. Puede haber agrupaciones de casos en las unidades.

- Perforación intestinal espontánea (PIE): es una perforación única que típicamente se observa en el íleon terminal, cuya vascularización está disminuida. Ocurre en prematuros de muy bajo peso (<1500g), similar a los casos de ECN. No se asocia con neumatosis intestinal, ocurre típicamente dentro de la primera semana de vida y es independiente de la alimentación. La persistencia del ductus arterioso y su intento de cierre con ibuprofeno y el uso de corticoides postnatales precoces son factores de riesgo habituales de la PIE así como situaciones de bajo gasto en cardiopatías complejas. Los microorganismos más frecuentemente asociados son los EPCN (50%) y *Candida* spp. (44%). En líquido peritoneal se han aislado Gram positivos en el 84%, *Candida* spp. en 44%, Gram negativos en el 36% y anaerobios en el 3% de las muestras (Coates EW *et al* 2005). Por lo que la cobertura antibiótica empírica deberá incluir tratamiento antifúngico, anaerobicida y antibiótico frente a Gram negativos y valorar la cobertura a Gram positivos.

- Enfermedades funcionales o anatómicas que causan obstrucción intestinal pueden favorecer el desarrollo de ECN, como la enfermedad de Hirschsprung, la atresia ileal, el vólvulo intestinal, el íleo meconial y la invaginación intestinal.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 165

- Fisuras anales: pueden producir sangrado rectal. Esta enfermedad acostumbra a ser benigna, aunque el diagnóstico de ECN debe ser tenido en cuenta en cualquier prematuro que tenga heces con sangre macroscópica u oculta en heces.

- Sepsis con íleo paralítico asociado, que puede ser difícil de distinguir de los signos precoces de ECN.

- Alergia o intolerancia a las proteínas de la leche de vaca. Raramente ocurre antes de las 6 primeras semanas de vida, aunque puede suponer diagnosticar erróneamente a un neonato de ECN. Se caracteriza por distensión abdominal e incremento del ritmo deposicional, que puede progresar a heces sanguinolentas, y en casos graves, puede estar presente la neumatosis intestinal. Sin embargo, los síntomas se resuelven después de los cambios de alimentación a leche materna tras dieta de exclusión ó a hidrolizado de proteínas o fórmulas elementales.

3.8 TRATAMIENTO MÉDICO.

3.8.1 MEDIDAS DE SOPORTE.

- Dieta absoluta y perfusión endovenosa (sueroterapia ó preferiblemente nutrición parenteral). Habitualmente se requiere un catéter venoso central para su administración. El cálculo de aportes energéticos, principios inmediatos y micronutrientes se hará en base al estado nutricional previo y los controles bioquímicos periódicos.

- Sonda gástrica abierta o con aspiración suave e intermitente.


- Monitorización cardiorrespiratoria, saturación de hemoglobina, control de tensión arterial.

- Balance de líquidos: control de diuresis y de pérdidas. Se debe contemplar pérdidas a tercer espacio.

- Soporte cardiovascular (líquidos, drogas vasoactivas).

- Soporte respiratorio que garantice un intercambio gaseoso adecuado.

- Soporte hematológico: concentrados de hematíes, plasma y plaquetas.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 176

3.8.2 TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO.

(A) TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO:


Ante sospecha de ECN se iniciará tratamiento antibiótico empírico. La pauta antibiótica empírica debe proporcionar cobertura para los patógenos habituales de la sepsis neonatal de inicio tardío. Además, en el caso de peritonitis o neumoperitoneo que sugieran la existencia de una perforación intestinal, se debe proporcionar cobertura a anaerobios. En la actualidad no existe suficiente evidencia para recomendar un régimen antibiótico específico. La pauta antibiótica inicial dependerá de la epidemiología de cada centro. No se deben tener en cuenta las colonizaciones previas del paciente a la hora de decidir el tratamiento empírico.

Según la epidemiología de nuestro centro, el tratamiento empírico recomendado en la unidad neonatal en el paciente con sospecha de ECN sin signos de perforación intestinal será:

- Si la sospecha de ECN es clara y no hay sospecha de infección asociada a catéter: **ampicilina + amikacina.**
- Si la sospecha de ECN no es clara, el paciente es portador de un catéter intravascular y no se puede descartar la infección asociada a catéter: **vancomicina + amikacina.**

Si sospecha de meningitis añadir cefotaxima al régimen escogido: **ampicilina + cefotaxima + amikacina ó vancomicina + cefotaxima + amikacina.**

En los casos de ECN en los que se sospeche perforación intestinal, se añadirá al tratamiento antibiótico empírico cobertura para anaerobios con **metronidazol**. Si la evolución clínica es favorable se podría simplificar a **piperacilina-tazobactam** siempre y cuando no exista meningitis asociada.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 187

Si la evolución es tórpida (especialmente si se constata perforación a nivel de intestino delgado o ésta no se puede descartar), se añadirá antifúngico con **fluconazol** si el paciente está estable o **anfotericina B liposomal** si está inestable.

Se restringirá el uso de carbapenémicos en la pauta empírica, sólo se pautará en situación de:

- ECN con shock séptico en pacientes colonizados o en situación de brote por enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y/o de enterobacterias con hiperproducción de betalactamasas cromosómicas y plasmídicas de tipo AmpC.


(B) TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DIRIGIDO:

En aquellos casos en los que la evolución clínica sea favorable, el hemocultivo sea negativo, las analíticas sean de bajo riesgo infeccioso y los síntomas puedan ser atribuibles a otras causas no infecciosas, se retirarán los antibióticos a las 48-72 horas.

En los casos en que la sospecha clínico-analítica de sepsis sea franca y los cultivos sean negativos, se mantendrá la antibioterapia empírica hasta completar **5-7 días** según evolución clínico-analítica habiéndose descartado la asociación a meningitis previamente.

En los casos de sepsis confirmada microbiológicamente con buena evolución, el tratamiento antibiótico deberá ajustarse al antibiograma del microorganismo aislado. Éste se mantendrá durante **7-14 días** según evolución clínico-analítica y el microorganismo aislado, habiendo descartado la asociación a meningitis previamente.

Si la evolución clínica es tórpida y aparecen complicaciones como la formación de un absceso abdominal se requerirá valorar la cirugía y pautas antibióticas más prolongadas.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 198

(C) DOSIFICACIÓN (de acuerdo a la edad postmenstrual).

AMPICILINA: Meningitis 100mg/kg/dosis. No meningitis 50mg/kg/dosis.

Intervalos de dosis para ampicilina

Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Intervalo
≤29	0-28días	12h
	>28días	8h
30-36	0-14días	12h
	>14días	8h
37-44	0-7días	12h
	>7días	8h
>45	TODOS	6h

VANCOMICINA: Meningitis : 15mg/kg. Bacteriemia: 10mg/kg.


Intervalos de dosis para vancomicina

Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Intervalo
≤29	0-14días	18h
	>14días	12h
30-36	0-14días	12h
	>14días	8h
37-44	0-7días	12h
	>7días	8h
>45	TODOS	c/6h

AMIKACINA:

Intervalos de dosis para amikacina

Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Dosis (mg/kg)	Intervalo
≤29	0-7días	18	48h
	8-28días	15	36h
	≥29días	15	24h

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 209
30-34	0-7días	18	36h	
	≥8días	15	24h	
≥35	TODOS	15	24h	

CEFOTAXIMA: 50 mg/kg/dosis.

Intervalos de dosis para cefotaxima

Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Intervalo
≤29	0-28días	12h
	>28días	8h
30-36	0-14días	12h
	>14días	8h
37-44	0-7días	12h
	>7días	8h
>45	TODOS	c/6h

MEROPENEM:

Sepsis: 20mg/kg

Intervalos de dosis para meropenem


Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Intervalo
<32	0-14días	12h
	>14días	8h
≥32	0-7días	12h
	>7días TODOS	8h

Meningitis e infecciones por *P. aeruginosa*, en todas las edades: 120mg/kg/día administrado cada 8h.

METRONIDAZOL: Dosis inicial 15mg/kg/dosis

Intervalos de dosis para metronidazol (sucesivas)

Días postnatales	Peso	Intervalo y dosis
------------------	------	-------------------

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 20
	≤7 días	≤2kg >2kg	24-48h (7,5mg/kg/dosis) 24h (15)	
	>7 días	≤2kg >2kg	24h (15) 12h (15)	

PIPERACILINA-TAZOBACTAM: Dosis 50-100mg/kg/dosis


Intervalos de dosis para el fluconazol

Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Intervalo
<30	0-28días	12h
	>28días	8h
30-36	0-14días	12h
	>14días	8h
37-44	0-7días	12h
	>7días	8h
>44	TODOS	c/8h

FLUCONAZOL: Dosis inicial 12mg/kg/dosis. Dosis mantenimiento 6mg/kg/dosis

Intervalos de dosis para el fluconazol

Semanas de edad postmenstrual	Días postnatales	Intervalo
≤29	0-14días	72h
	>14días	48h
30-36	0-14días	48h
	>14días	24h
37-44	0-7días	48h
	>7días	24h
>45	TODOS	c/24h


	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 21

ANFOTERICINA B LIPOSOMAL: 3-5mg/kg/24h

(D) MONITORIZACIÓN DE CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS.

A continuació se detalla la monitorització de nivells plasmàtics de amikacina y vancomicina.

AMIKACINA
<p><u>Obtención de muestras (volumen mínimo 1ml)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Si dosis única cada 24h/36h/48h: extracción a les 8-12h de la administració (<i>petició: Sèrum – amikacina</i>) - Si administració dosis múltiples diarias: <ul style="list-style-type: none"> -Valle (antes de la administració del fármaco). (<i>petició: Sèrum – amikacina vall</i>) -Pico (una hora después del inicio de la administració). (<i>petició: Sèrum – amikacina pic</i>) <p><u>Concentraciones terapéuticas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Administració en dosis única cada 24h/36h/48h: modificar o mantenir intervalo según concentración <ul style="list-style-type: none"> - Concentraciones entre 1 – 8 µg/ml: dosificar cada 24 h. - Concentraciones entre 9 – 16 µg/ml: dosificar cada 36 h. - Concentraciones entre 16 – 26 µg/ml: dosificar cada 48 h. - Concentraciones > 26 µg/ml: pasar a multidosis. • Administració de amikacina en régimen de dosis múltiples diarias <ul style="list-style-type: none"> - Concentraciones valle: 1 - 8 µg/ml - Concentraciones pico: 20 - 30 µg/ml <p><u>Monitorización (tiempo):</u> Primera determinación a partir de las 24 h después del inicio del tratamiento*, posteriormente cada 3-4 días. Si se modifica la dosis: después de la siguiente dosis (en caso de dosis cada 24h/36h/48h) o después de 24h del cambio (si dosis múltiples diarias).</p> <p><i>*individualizar si previsión tratamiento <48-72h.</i></p> <p><u>Intoxicación:</u> Valle: >10 µg/ml Pico: > 40 µg/ml</p> <p>En caso de intoxicación suspender la administració hasta que las concentraciones valle sean terapéuticas.</p>
VANCOMICINA
<p><u>Obtención de muestras (volum mínimo 1 ml)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Valle (inmediatamente antes de la administració del fármaco). (<i>petició: Sèrum – vancomicina vall</i>) <p><u>Concentraciones terapéuticas</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Concentraciones valle: 10-15 µg/ml. <p><u>Monitorización (tiempo)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Primera determinación: a la 4a-5a dosis (antes en caso de disfunción renal). - Posteriormente control cada 3-5 días (si no es realiza cambio de dosis). - En caso de cambio de dosis, a la 4a-5a dosis (antes en caso de disfunción renal). <p><u>Intoxicación:</u> Concentraciones valle > 20 µg/ml.</p> <p><u>Actuación:</u> <i>Si función renal correcta:</i> Saltar la siguiente dosis, y posteriormente disminuir dosis</p>

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 22

o ampliar intervalo de administración. Control de función renal y de concentraciones valle hasta la normalización. *Si disfunción renal*: suspender tratamiento hasta la normalización de concentraciones valle y cuando se reinicie ajustar dosis a función renal. En función del grado de insuficiencia renal, optimización de la diuresis y si precisa, iniciar terapia de sustitución renal (diálisis peritoneal o hemofiltración. No es útil la hemodiálisis.

3.9 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

En casos de ECN avanzada (estadío III) debe plantearse si está indicado el tratamiento quirúrgico si aparece:

- Neumoperitoneo: único signo específico de perforación intestinal y es indicación quirúrgica. La palpación de un plastrón abdominal suele traducir la existencia de una perforación encubierta, en el caso de la enterocolitis necrotizante y a diferencia de otras patologías se estima que en un alto porcentaje de pacientes no se visualiza el neumoperitoneo en la radiografía de abdomen.


- Oclusión intestinal: si tras un periodo adecuado de tratamiento médico no se restablece el tránsito intestinal adecuado debemos sospechar la existencia de una oclusión intestinal. Si se confirma con estudios radiológicos, requerirá exploración quirúrgica.

En aquellos casos en los que la distensión abdominal impida la correcta ventilación del paciente, se puede valorar drenaje abdominal descompresivo.

- Persistencia de una importante distensión abdominal con coloración rojo-violácea de la pared, intenso dolor a la palpación, presencia de ascitis y con imágenes de asa fija y gas portal en la radiografía simple de abdomen (signos de sospecha de necrosis intestinal o de perforación) y que a pesar del tratamiento médico no se consiga la correcta evolución clínica y analítica del paciente.

Desde el punto de vista quirúrgico se contempla:

- Drenaje peritoneal: indicado en casos en los que por su estado clínico no se aconseja una intervención quirúrgica (situación crítica con inestabilidad hemodinámica, en niños con extremo bajo peso), en los que la laparatomía puede no llegar a considerarse

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 23


indicada. En general es un paso intermedio para conseguir optimizar la situación clínica del paciente y posteriormente realizar una laparotomía exploradora como tratamiento definitivo.

- Laparotomía con resección de intestino necrótico y ostmía o anastomosis término-terminal: los pacientes con enterocolitis necrotizante suelen requerir resección de los segmentos afectados, y ostmías aunque si el resto de intestino tiene muy buen aspecto y la situación clínica del paciente lo permite, se puede considerar la realización de anastomosis término-terminales. Cuando la viabilidad intestinal es dudosa o la afectación es masiva de todo el paquete intestinal, se puede proceder a la colocación de una malla temporal sin realizar resecciones y en un periodo de 48/72 horas (second look) valorar la presencia de zonas viables así como la realización de ostmías proximales y dejar desfuncionalizadas asas intestinales dudosas para valorar su recuperación previo al cierre de las ostmías.

- En pacientes portadores de ostmías es preferible valorar el cierre de la misma a partir de las 6-8 semanas de la cirugía, generalmente previo al alta. Aquellos pacientes con abocamientos muy proximales pueden requerir el cierre más precoz debido al mal manejo de las mismas igual que aquellos pacientes con problemas locales de la ostmía. En una revisión no publicada de nuestro centro en los últimos 5 años se observó que no aumentaba el número de complicaciones en aquellos pacientes en que realizábamos un cierre a las 6-8 semanas ni había diferencias en el número de complicaciones en relación con el peso.

3.10 NUTRICIÓN ENTERAL.

La nutrición enteral debe ser suspendida inmediatamente cuando se sospeche la ECN. En la mayoría de la literatura médica se sugiere reposo intestinal durante 7-10 días, incluso puede ser mayor en función de la evolución del cuadro.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 24

Sin embargo, en un reciente metaanálisis realizado por Hock A. M. et al. del 2017 se concluye que el inicio precoz de la alimentación (en los primeros 5 días del diagnóstico) no se asocia a resultados adversos, incluyendo la recurrencia de la ECN. Así que, en aquellos casos en los que hay buena evolución clínica y resolución de la sintomatología abdominal, se podría valorar comenzar la alimentación de forma precoz (antes de los 7 días del inicio del cuadro).

Tipo de alimentación:

La leche materna es la primera opción y tiene la ventaja adicional de proporcionar factores de crecimiento epitelial. En su defecto, se puede utilizar leche materna de banco.

Ante imposibilidad de dar leche materna y/o leche de banco, se ofrecerá fórmula de lactante o de prematuros en función de su edad gestacional. Se valorará el uso de una fórmula extensamente hidrolizada en el caso de sospecha de alergia a las proteínas de la leche de vaca (en pacientes con ECN recurrente y/o sin factores de riesgo típicos de la misma) y/o en cualquier caso donde, tras la afectación intestinal, existan dudas sobre la normal tolerancia a una fórmula de lactante con proteína completa.

Fortificante de leche materna:


Se puede valorar el inicio de la fortificación de la leche materna, una vez se haya alcanzado la nutrición enteral total, siempre que haya buena tolerancia.

Forma y/o pauta de administración:

Se inicia nutrición enteral trófica (≤ 20 mL/kg/día) por boca ó sonda nasogástrica (SNG).

Si la tolerancia es correcta, la pauta enteral se aumentará de forma progresiva a un ritmo de 10-20 mL/kg/día por boca y/o SNG e incluso poner al pecho.

Se deberán considerar el cumplimiento de una serie de factores clínicos para valorar la correcta tolerancia digestiva y la posibilidad del ascenso progresivo de los volúmenes

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 26

enterales: estabilidad hemodinámica y respiratoria, prueba de imagen abdominal normal.

3.11 COMPLICACIONES ABDOMINALES TARDÍAS DE LA ECN.

- ESTENOSIS POSTENTEROCOLITIS:

Existe alto riesgo de formación de estenosis intestinales tras el episodio de ECN (10-20% de los pacientes en estadios IIB y IIIA que son tratados sólo con tratamiento médico desarrollan estenosis intestinal, principalmente en colon izquierdo), por lo que se debe realizar un **enema con contraste** entre las 4-6 semanas del episodio para valorar la posible estenosis o la presencia de engrosamientos intestinales. Se debe valorar realizarlo antes, si no hay buena tolerancia alimentaria.

En aquellos casos que se ha requerido cirugía con anastomosis trmino-terminal u ostomías, también se debe realizar el enema con contraste entre las 4-6 semanas del episodio de ECN o antes del cierre de la enterostomía y reanastomosis del intestino.


- SÍNDROME DEL INTESTINO CORTO: Es un estado malabsortivo resultante de la resección quirúrgica o de la enfermedad caracterizado por la incapacidad de mantener un adecuado balance proteico-energético, hidroelectrolítico o de micronutrientes con una dieta normal convencionalmente aceptada. En estos casos, se deberá valorar su abordaje conjuntamente con el equipo de Gastroenterología Pediátrica.

3.12 SEGUIMIENTO AL ALTA.


En función de la evolución durante el ingreso, se valorará seguimiento al alta aquellos pacientes afectados de ECN con estadio \geq II por:

- CEX Seguimiento Neonatal.
- CEX Cirugía Neonatal (Dr. Molino).
- CEX Gastroenterología/Soporte nutricional. Algunos pacientes requerirán seguimiento en CEX Hepatología.

4. BIBLIOGRAFIA.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 27

1. Hock AM. Initiation of enteral feeding after necrotizing enterocolitis. Eur J Pediatr Surg. 2017 Aug 24.
2. Schanler R. MD. Uptodate Clinical features and diagnosis of necrotizing enterocolitis in newborns. Last uptodated 18, february 2016.
3. Schanler R. MD. Uptodate Management of necrotizing enterocolitis in newborns. Last uptodated 9, may 2017.
4. Schanler R. MD. Uptodate Pathology and pathogenesis of necrotizing enterocolitis in newborns. Last uptodated 9, mar 2017.
5. Cuna A.C. Bowel ultrasound for predicting surgical management of necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. Pediatric Radiology 19 December 2017.
6. Gephart et al. NEC-Zero recommendations from scoping review of evidence to prevent and foster timely recognition of necrotizing enterocolitis. Maternal health, Neonatology and Perinatology (2017) 3:23.
7. Brook I. Microbiology and management of neonatal necrotizing enterocolitis. Am J Perinatol 2008;25(2):111.
8. Autmizguine J, Hornik CP, Benjamin DK, et al. Anaerobic antimicrobial therapy after necrotizing enterocolitis in VLBW infants. Pediatrics, 2015;135(1):e117.
9. Li-Juan L, Xin L, Kai-Di Y, et al. Broad-spectrum antibiòtic plus metronidazole may not prevent the deterioration of necrotizing enterocolitis from stage II to III in full-term and near-term infants. A propensity score-matched cohort study. Medicine. 2015; 94(42):e1862.
10. Müller MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. J Neonatal Perinatal Med. 2016;9(3):233-42.
11. Blackwood BP, Hunter CJ, Grabowski J. Variability in antibiotic regimens for surgical necrotizing enterocolitis highlights the need for new guidelines. Surg Infect (Larchmt). 2017;18(2):215-220.
12. Coggins SA, Wynn JL, Wetkamp JH. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol. 2015;42(1):133-154.
13. Grishin A, Papillon S, Bell B, et al. The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. Semin Pediatr Surg. 2013;22(2):69-75.
14. Shah D, Sinn JK. Antibiotic regimens for empirical treatment of newborn infants with necrotizing enterocolitis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(8):CD007448.

	PROTOCOL	CODI	DATA	VERSIÓ
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE		AGOSTO 2022	1
				Pàgina: 28

15. Zani A, Pierro A. Necrotizing enterocolitis: controversies and challenges. F1000Res. 2015 Nov 30;4. pii: F1000 Faculty Rev-1373. doi: 10.12688/f1000research.6888.1. eCollection 2015.
16. Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp JH3. Infectious causes of necrotizing enterocolitis. Clin Perinatol. 2015 Mar;42(1):133-54, ix. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.012. Epub 2014 Nov 27. (ECN con perforación, en líquido peritoneal enterobacterias 75%, SPCN 14% y anaerobios 6%).
17. Lee JS1, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. Semin Neonatol. 2003 Dec;8(6):449-59. (El tipo de microorganismo aislado varía según la gravedad de la enfermedad- estadio I y II suelen ser GP y conforme empeora las enterobacterias juegan un mayor papel).
18. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2010 Jan 15;50(2):133-64. doi: 10.1086/649554.
19. Cantey JB. Optimizing the Use of Antibacterial Agents in the Neonatal Period. Paediatr Drugs. 2016 Apr;18(2):109-22. doi: 10.1007/s40272-015-0161-1.
20. [Rayyan M](#). Risk factors for spontaneous localized intestinal perforation in the preterm infant. [J Matern Fetal Neonatal Med](#). 2018 Oct;31(19):2617-2623.
21. Coates EW, Karlowicz MG, Croitoru DP, Buescher ES. Distinctive distribution of pathogens associated with peritonitis in neonates with focal intestinal perforation compared with necrotizing enterocolitis. PEDIATRICS, 116(2), e241–e246.