

RELAPED

Revista oficial de la Red Latinoamericana de Pediatría y Neonatología

Uso de antioxidantes para el control del estrés oxidativo en Neonatos con Retinopatía del Prematuro

Resumen

La retinopatía de la prematuridad (RDP) es una vitreorretinopatía proliferativa periférica que acontece en niños prematuros y que tiene una etiología multifactorial, siendo la inmadurez su principal factor de riesgo entre otras. Las formas moderadas regresan con poca o nula afectación de la función visual, pero las formas más graves pueden provocar pérdida de agudeza visual e incluso ceguera, que se puede prevenir, en la mayoría de los casos. La incidencia de la RDP es mayor mientras menor es el peso de nacimiento y la edad gestacional del RN. En los niños con peso de nacimiento menor a 1.500 g la incidencia oscila entre 24 y 50% alcanzando hasta 90% en los neonatos con peso menor a 750 g. En los últimos años con el equipamiento cada vez más complejo de las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatales, la sobrevivencia de los neonatos RN de extremo bajo peso ha aumentado considerablemente, incrementando el número de niños con retinopatía. El organismo como mecanismo de defensa y para su supervivencia, busca la adaptación, al generar una respuesta inmunológica que provoca cambios físicos y metabólicos, este desequilibrio homeostático da como resultado el aumento del estrés oxidativo, por lo cual su temprano diagnóstico y tratamiento es de gran importancia para mejorar la sobrevivencia de dichos pacientes.

Martínez Manríquez Sandra¹, Paredes Martínez Yazmín

1. Red Latinoamericana de Pediatría y Neonatología.

Palabras clave: Estrés oxidativo, antioxidante, neonato, retinopatía del prematuro.

Introducción

De acuerdo a los datos del 2018 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que cada año nacen en el mundo unos 15 millones de bebés antes de llegar a término, es decir, más de uno en 10 nacimientos, es por ello que a nivel mundial, la prematuridad es la principal causa de muerte en los niños menores de cinco años. En casi todos los países que disponen de datos fiables al respecto, las tasas de nacimientos prematuros están aumentando, si bien más del 60% de los nacimientos prematuros se producen en África y Asia meridional, se trata de un verdadero problema mundial. En los países de ingresos bajos, una media del 12% de los niños nace antes de tiempo, frente al 9% en los países de ingresos más altos. Dentro de un mismo país, las familias más pobres corren un mayor riesgo de parto prematuro¹.

Actualmente el parto pretérmino es uno de los principales problemas obstétrico, por una mejora de los métodos de evaluación; el aumento de la edad materna y de los problemas de salud materna subyacentes, como la diabetes y la hipertensión; un mayor uso de los tratamientos contra la infertilidad, que dan lugar a una mayor tasa de embarazos múltiples; y los cambios en las prácticas obstétricas, como el aumento de las cesáreas realizadas antes de que el embarazo llegue a término, de tal forma es indispensable de un diagnóstico y tratamiento oportuno que permita reducir los factores desencadenantes de la prematuridad^{2,3}.

En un estudio realizado en el Hospital General de Irapuato en el 2012, se mostró que las tasas de mortalidad neonatal se encuentran estrechamente ligadas con la incidencia de la prematuridad, debido a que los nacimientos pretérmino representan tres cuartas partes de todas las muertes neonatales no asociadas con malformaciones. Siendo el número de defunciones en total de 45 pacientes. De estos, 37 fueron prematuros (7,8% de los recién nacidos pretérmino ingresados, 5% del total de neonatos prematuros y 0,3% del total de nacimientos), representando una tasa de mortalidad neonatal por prematuridad de 3,5%. La tasa de mortalidad neonatal fue 4,2 por mil nacidos vivos⁴.

Por otra parte, durante un periodo latente de alguna enfermedad, el organismo como mecanismo de defensa y para su supervivencia, busca la adaptación, al generar una respuesta inmunológica que provoca cambios físicos y metabólicos, este desequilibrio homeostático da como resultado el aumento del estrés oxidativo.

El estrés oxidativo está asociado a un mal pronóstico en pacientes prematuros, de manera que, a este tipo de pacientes se les implementó como parte de su tratamiento el uso de antioxidantes, como la vitamina E, A, B6, entre otras, teniendo como resultado una disminución en respuesta ante la enfermedad y/o factor de estrés.

Existen algunas evidencias donde se menciona que la retinopatía del prematuro es consecuencia de un elevado estrés oxidativo sobre la retina en desarrollo, lo cual se debe a la generación exagerada de radicales libres o a una disminución en la capacidad para su eliminación¹⁸.

De manera que esta revisión tiene como objetivo conocer los efectos que tiene el uso de antioxidante como tratamiento para el control del estrés oxidativo en Neonatos con Retinopatía del Prematuro.

NEONATOS

Se considera neonato, al recién nacido de edad inferior a un mes, el cual puede ser a término (37 Semanas de Gestación, SDG) y prematuro (<36 SDG). De igual forma la Organización Mundial de la Salud (OMS), con el apoyo de centros europeos, definió como prematuro al producto de edad gestacional menor de 37 semanas cumplidas (259 días) con peso al nacer menor de 2,500 g⁵.

Es por ello que un parto pretérmino puede ser desde un punto de vista médico, como un proceso patológico, al ser la causa de importantes enfermedades, como displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante y la retinopatía del prematuro que pueden ser derivadas directa o indirectamente de la misma.

Si bien se sabe que el simple acto de nacer implica un estrés oxidativo, siendo uno de los aspectos el paso rápido de un medio como el intrauterino, o extrauterino, donde la presión del oxígeno es aproximadamente cinco 5 veces mayor,; es por ello que en diversos estudios se analizó estos procesos, teniendo como resultado un mayor grado de estrés oxidativo en los prematuros, debido a su poca madurez en los mecanismo antioxidantes y mayor presencia de radicales libres⁶.

ESTRÉS OXIDATIVO

La formación de radicales libres es un proceso continuo que a la vez genera una interrelación con las moléculas del entorno de dichas sustancias, motivando un daño que se llama estrés oxidativo (el exceso de radicales libres en relación con los sistemas encargados de neutralizarlos)⁷. Los radicales libres por su capacidad de fijación a todo tipo de moléculas están implicados en una variedad de procesos fisiológicos como patológicos.

Los mecanismos de regulación redox pueden verse alterados a favor de los efectos tóxicos del oxígeno, entendiéndose como tal el proceso originado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la capacidad de un sistema de detoxificación de los intermediarios reactivos o de reparar fácilmente la lesión resultante⁸.

Los radicales inestables atacan componentes celulares causando daño sobre los lípidos, proteínas y ADN, los cuales pueden iniciar una cadena de eventos que dan como resultado lesión celular⁹.

ANTIOXIDANTE

Para mantener el equilibrio entre la presencia de radicales libres en los procesos fisiológicos y su exceso en los patológicos los organismos poseen los denominados sistemas antioxidantes, cuya función es el mantenimiento del equilibrio (balance oxidativo).

Exógenos	Endógenos No enzimáticos.
Vitamina E (VE)	Glutati3n. Coenzima Q
Vitamina C (VC)	Ácido ti3tico.
Betacaroteno (BC)	Enzimáticos. Cofactor.
Flavonoides	Super3xidodismutasa (SOD), cobre, manganeso, zinc. Catalasa (CAT), hierro
Licopeno	Glutati3nperoxidasa (GPX) Selenio

Tabla 1. Clasificaci3n de Antioxidantes. ¹⁶

Catalizan la ruptura de radicales libres, habitualmente a nivel intracelular, donde cada antioxidante ejerce su funci3n en un conocido como locus concreto (posici3n fija); en general puede decirse que el sistema antioxidante primario enzimático est3 constituido por las enzimas per3xido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT), as3 como las enzimas del ciclo redox del glutati3n, mientras que el sistema secundario de defensa contra el estr3s oxidativo est3 compuesta a su vez de sustancias de muy diversas índole de car3cter no enzimático^{10,11}.

Los antioxidantes, de acuerdo con su origen, se clasifican en end3genos y ex3genos; los antioxidantes end3genos son los que est3n presentes en el organismo al ser sintetizados por sus c3lulas, mientras que los antioxidantes ex3genos ingresan a trav3s de la dieta (Tabla 1).

Para mantener la homeostasis en el cuerpo, es necesario la regeneraci3n continua de la capacidad antioxidante, ya que, de lo contrario, se acumular3an las lesiones causadas por el estr3s oxidativo, mismas lesiones pueden dañar de forma reversible o irreversible compuestos como los l3pidos, ácidos nucleicos, las prote3nas, los aminoácidos libres, hidratos de carbono y las macromoléculas complejas que forman el tejido conectivo¹². Por lo tanto, los seres vivos poseen un complejo sistema que tiene como misi3n la minimizaci3n del daño producidos por el estr3s oxidativo.

ESTR3S OXIDATIVO EN EL NEONATO PREMATURO

En la última fase de la gestaci3n, se sabe que, el metabolismo del feto se modifica para adaptarse al momento del parto, por lo que este adapta su sistema antioxidante para enfrentarse con éxito a la vida extrauterina en la cual presenta una exposici3n mayor a las concentraciones de ox3geno del entorno.

En el momento en que el neonato entra en contacto con una presi3n parcial de ox3geno mayor que la intrauterina (de 30- mm de Hg a 80 mm de Hg aproximadamente), los componentes enzimáticos del sistema antioxidante responden aumentando su actividad¹³.

Por lo tanto, los neonatos prematuros no se enfrentan a la vida extrauterina de la misma forma que un nacido a término, debido a su prematuridad, donde a su vez aumenta los factores de riesgo a patologías como la displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante y la retinopatía del prematuro, que están relacionadas directamente con la incapacidad de defenderse contra los efectos tóxicos del oxígeno y su inmadurez en el sistema antioxidante, de manera que esto provoca a que sean más susceptibles a cualquier agresión oxidativa.

También el aporte extra de oxígeno produce una elevación más rápida del estrés oxidativo, que en ocasiones el daño provocado a nivel pulmonar, a la vía aérea, al cerebro y a la retina llega a ser irreparable.^{13,14}.

ESTRÉS OXIDATIVO EN RETINOPATÍA DEL PREMATURO (ROP)

En humanos, la retina se desarrolla en el útero donde el oxígeno del tejido es bajo, el coroides al ser la capa de vasos sanguíneos y tejido conectivo, ubicada entre la parte blanca del ojo y la retina, es la fuente mayoritaria de oxígeno de la retina, por lo que en prematuros frente al estrés oxidativo se ve altamente afectada por los radicales libres, debido a que en la retina el 30 % de los lípidos están constituidos por ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), cuya función, además de su papel estructural, es contrarrestar la inflamación, la agregación plaquetaria, la hipertensión y la hiperlipidemia. A partir de diversos estudios, fundamentalmente en neonatos, la mejoría cognitiva y en el desarrollo de la visión se ha asociado particularmente con la ingesta de DHA, reforzando aún más la necesidad de que en el crecimiento y desarrollo del lactante debe asegurarse un aporte adecuado. Por lo tanto, los AGPI son altamente susceptibles al ataque de los radicales libres, de manera que un aumento en el estrés oxidativo será el principal responsable de la retinopatía del prematuro¹⁵.

Uno de los factores más importantes que se han comunicado para el desarrollo de ROP, además de la prematuridad, es el uso suplementario de oxígeno, eventos de apneas, sepsis, hipercapnia, hipocapnia y deficiencia de vitamina E, entre otras¹⁶.

Existen informes que apuntan que un nivel elevado mayor ($1,041 \pm 0,13 \mu\text{mol/L}$)²⁹ de radicales libres de oxígeno (RLO) que condicionan al estrés oxidativo, podría ser un mecanismo de daño a la retina en desarrollo. Estos representan una función importante en reacciones biológicas normales. Existen diferentes métodos para determinar el nivel de estrés oxidativo como el nivel de ácido malondialdehído en sangre y orina, cuantificación de etano y pentano en aire espirado, nitritos urinarios, sin embargo, la cuantificación de lipoperóxidos sérico (LPO) es un método más confiable ya que mide en forma directa el efecto de los radicales libres sobre las membranas celulares, este método se basa en el hecho de que los RLO generan LPO cuando interactúan con los lípidos de la membrana celular^{17,18}.

EFFECTO PRO-OXIDANTE Y ANTIOXIDANTE EN LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

Como se mencionaba anteriormente la ROP es la mayor causa de ceguera en infantes prematuros, esta puede presentarse en dos fases, la fase uno comienza después del nacimiento,

al presentar un retraso en el crecimiento vascular retinal, mientras que la fase dos, se caracteriza por una neovascularización patológica que ocurre alrededor de la semana 33 de gestación^{19,20}.

PARAOXONASE

La paraoxonase (PON) es una enzima dependiente de Ca^{2+} que se forma en el hígado y se encuentra en variedad de tejidos y plasma, esta enzima toma el lugar en la estructura de lipoproteína de alta densidad (HDL) en el plasma, y se caracteriza por tener la propiedad de antioxidante al prevenir el aumento de la cantidad de especies reactivas de oxígeno, encargándose de hidrolizar los productos de peroxidación per oxidación lipídica además de proteger a las células del daño causado por el estrés oxidativo²¹.

De acuerdo con un estudio (cohorte prospectivo) realizado en por el Departamento de Neonatología, Centro Clínico de Montenegro, de Podgorica, que evaluó evaluaron los parámetros del estrés oxidativo (prooxidantes y antioxidantes) en 59 infantes prematuros de 33 semanas de gestación o menos, con la finalidad de entender la importancia de la patología ROP²².

Para evaluar los pro-oxidantes se utilizó el método colorimétrico de Erel que mide el estado oxidativo total (TOS) y los niveles de ácido malondialdehído (MDA), mientras que la evaluación de la protección antioxidante fue estimada midiendo el estado total de antioxidantes (TAS) mediante un método modificado de Erel, además se midió la actividad de PON1 mediante espectrofotometría, usando paradoxón como sustrato. A partir de este estudio se obtuvo lo siguiente, los infantes prematuros con ROP presentaron un bajo peso al nacer y una edad gestacional prematura, además de una mayor duración de la ventilación mecánica²².

Si bien, cabe mencionar que la literatura ha reportado que en infantes prematuros con ventilación prolongada tienen más riesgo de desarrollar ROP^{23,25}.

También se encontró una diferencia estadísticamente en los valores de TOS entre los prematuros con y sin ROP, en el cual los infantes prematuros con ROP mostraron altos valores de TOS.

De manera que estudios confirman que la vasoconstricción en la retina es una respuesta temprana al oxígeno que puede llevar a la neovascularización y al ROP, o bien la alteración en el equilibrio del estado oxidante y antioxidante inicia un proceso inflamatorio en el tejido retinal que provoca el desarrollo de ROP^{23,26}.

De igual forma, estudios han mostrado que niveles elevados de MDA está asociado con resultados desfavorables en cuanto la función respiratoria y oftalmológica en recién nacidos de muy bajo peso al nacer²⁷.

Por lo que de acuerdo con los resultados obtenidos del estudio se muestra una positiva correlación entre MDA y PON1, ya que a medida que los niveles de MDA suben el PON1 como factor de protección también se elevan, por lo que el PON1 juega un rol importante como un antioxidante que previene la oxidación de lipoproteínas de baja densidad^{22,28}.

VITAMINA E

En una revisión de 26 estudios clínicos aleatorizados en los que se había reclutado a 3248 neonatos, la dosis de vitamina E superasuperaba los 11 mg/kg/día, el límite superior de la ración alimentaria recomendada indicada por el Comité de Nutrición de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN)³⁰, en 24 de los 26 estudios; y la dosis era más de 20 mg/kg/día en nueve de los estudios clínicos. La dosis total de consumo de vitamina E en el grupo control fue de 10 mg/100 kcal como máximo en 22 estudios clínicos y mayor a 10 mg/100 kcal en tres estudios clínicos. (Si bien los neonatos del grupo control no recibieron ningún suplemento con vitamina E, recibieron cierta cantidad de vitamina E a partir de la nutrición parenteral o de líquidos o alimentación por vía intravenosa, en particular leche de fórmula). Los análisis de subgrupos demostraron que el aumento del riesgo de septicemia fue el más alto en los neonatos que recibieron suplementación parenteral, en particular a través de la vía intravenosa, sin embargo, la suplementación con vitamina E redujo significativamente el riesgo de todos los grados de hemorragia intraventricular y se indicó una reducción (descrita por los autores de la revisión como significativa) de la incidencia de retinopatía del prematuro grave en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer³¹.

VITAMINA A

De acuerdo a la literatura, la vitamina A corresponde a uno de los micronutrientes necesarios para la función visual y para el crecimiento, además se habla que la suplementación con vitamina A reduce la mortalidad infantil^{35, 36}.

Sin embargo, también algunos estudios mencionan que concentraciones bajas de vitamina A en el plasma están asociadas al con el desarrollo de ROP 37, por lo que, estudios también han demostrado que existe una disminución en la incidencia de ROP en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer (ELBW) tratados con 10,000 UI de vitamina A intramuscular tres veces a la semana (0%) en comparación con el 16% en aquellos que recibió la mitad de esta dosis³⁸.

Mientras tanto, un ensayo controlado aleatorizado mostró que la suplementación intramuscular de dosis altas de vitamina A en lactantes con riesgo de ROP mostraron mejoría en la función retiniana a las 36 semanas de edad post menstrual (PMA)³⁹.

Sin embargo, aunque parezca el panorama muy prometedor en cuanto a la suplementación de vitamina A como tratamiento para ROP, aún falta más evidencia de estudios que examinen los beneficios de la vitamina A para ROP severa⁴⁰.

CONCLUSION:

La suplementación con antioxidantes ha demostrado una mejoría significativa para la incidencia de la retinopatía del prematuro entre otras patologías que este pueda conllevar; como ya se mencionó este tipo de pacientes son susceptibles a diferentes tipos de enfermedades, debido a su poca madurez y de igual forma su deficiente defensa antioxidante, los cuales están encargados de llevar un equilibrio entre el estrés oxidativo que en esta revisión se toma como uno de los principales factores para la retinopatía del prematuro, por lo cual la suplementación de estos no debería ser tan poco tomada en cuenta, sin embargo, como se pudo observar para lograr un efecto beneficiosos para estos pacientes los requerimientos de dichos antioxidantes superan en la mayoría la recomendación diaria, por lo cual pueden llegar a presentar efectos secundarios que por parte del servicio de unidad de cuidados neonatales UCIN se deberán tomar en cuenta, teniendo en mente el costo-beneficio que pueda tener el paciente de acuerdo a su estado actual.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Nacimientos Prematuros. 2018.
2. Vilchis-Nava P, Gallardo-Gaona JM, Rivera-Rueda MA, Ahued-Ahued R. Mortalidad perinatal: una propuesta de análisis. Ginecol Obstet Mex :2002. Pp. 510-520.
3. Ceriani-Cernadas JM. Aspectos epidemiológicos de la prematurez y cuidados iniciales del prematuro de muy bajo peso. En: Ceriani-Cernadas JM, Fustiñana CA, Mariani G, Jenik A, Lupo AE, eds. Neonatología Práctica. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2009. pp. 223-238.
4. Rosalinda Pérez Zamudio,¹ Carlos Rafael López Terrones,¹ Arturo Rodríguez Barboza². Morbilidad y mortalidad del recién nacido prematuro en el Hospital General de Irapuato. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. vol.70 no.4 México jul./ago. 2013
5. Sola A. Datos estadísticos vitales en Iberoamérica. Diferencias regionales y variabilidad intercentros. En: Cuidados Neonatales. Descubriendo la Vida de un Recién Nacido Enfermo. Argentina: Ediciones Médicas; 2011: pp. 1411-1418.
6. Molina. A, Muñoz. A, Uberos. J, Contreras. F. "Patología por radicales libres en pediatría". Ed. Formación Alacalá. 2002: pp. 619-679.
7. Stubbe. J. "Ribonucleotide reductase, amazing and confusing". J.Bio.Chem. 1990: pp. 265.
8. Teresita Céspedes Cabrera, Daniel Sánchez Serrano. "Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación". Rev Cubana Cardiol 2000: pp. 55-56.
9. Aldershvile J, Ambrosio G, Bayés de Luna A, Badimon L, Bertrand ME, Cleand J. "Estrés oxidativo (especies de oxígeno reactivo), patología cardiovascular (Parte I)". Eur Cardiol J. 1998: pp. 72.
10. Fardy. H, Silverman. "Localización celular y lugar específico de acción de cada antioxidante". Arch Dis Child. 1995: pp. 112-117.
11. Molina. A, Muñoz. A, Uberos. J, Contreras. F. "Patología por radicales libres en pediatría". Ed. Formación Alacalá. 2002: pp. 626.
12. P Kovacic , J D Jacintho. Mechanisms of Carcinogenesis: Focus on Oxidative Stress and Electron Transfer. Curr Med Chem: 2001. Pp. 773-96.
13. Asikainen TM, White CW. "Antioxidant Defenses in the preterm lung: role for hypoxia-inducible factors in BDP". Toxicol Appl Pharmacol. 2005: pp. 203.
14. José Armando MG. "Nutrición y Gastroenterología pediátrica". Mc Graw Hi. 2003: pp. 20-31.
15. Nuria MB. "Estrés oxidativo en el neonato prematuro y en pacientes pediátricos infectados por el VIH". Universidad de Barcelona. 2010: pp 44-47.

16. Mayor-Oxilia. "Oxidative Stress and Antioxidant Defense System". R. Rev. Inst. Med. Trop. 2010;5(2):23-29. Tin W, Wariyar U. Giving small babies oxygen. 50 years uncertainty. Semin Neonat. 2002;7:361-7.
17. R. Cervantes-Munguíaa , L. Espinosa-López , P. Gómez-Contrerasb , G. Hernández-Floresb , J. Domínguez-Rodríguezb y A. Bravo-Cuéllarb. "Retinopatía del prematuro y estrés oxidativo". Departamento de Neonatología y Oftalmología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente. 2006: pp. 127.
18. Banjac, L. Bokan V. Retinopathy of prematurity and serum level of insulin-like growth factor-1. Acta Clin Croat. 2012;51:209-13.
19. Austeng, D. Kallen, KB. Hellstrom, A. Tornqvist, K. Holmstrom, GE. Natural history of retinopathy of prematurity in infants before 27 weeks gestation in Sweden. Arch Ophthalmol. 2010;128(10):1289-94.
20. Aviram, M. Rosenblat, M. Paraoxonases 1, 2 and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development. Free Radic Biol Med. 2004;37:1304-16
21. Banjac, L. Banjac, G., Kotur-Stevuljević J. Pro-oxidants and antioxidants in retinopathy of prematurity. Acta Clin Croat. 2018 Sep;57(3):458-463
22. Garg U, Jain A, Singla P, Sarita Beri S, Garg R, Saili A. Free radical status in retinopathy of prematurity. Indian J Clin Biochem. 2012;27(2):196-9
23. Kim TI, Sohn J, Pi SY, Yoon YH. Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. Paediatr Perinat Epidemiol. 2004;18:130-4
24. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity: a multivariate statistical analysis. Ophthalmologica. 2000;214:131-5
25. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. Oxygen toxicity in premature infants. Toxicol Appl Pharmacol. 2002;181(1):60-7
26. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2005;15:316-28
27. Sözmen E, Sözmen B, Girgin FK, Delen Y, Azarsiz E, Erdener D, et al. Antioxidant enzymes and paraoxonase show a co-activity in preserving low-density lipoprotein from oxidation. Clin Exp Med. 2001;1:195-9
28. Maira S. Carrizales González, Marysabel Torres Rodríguez. "Lípidos séricos, ácidos grasos, peroxidación lipídica y óxido nítrico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2". Salus vol.16 no.2 Valencia ago. 2012.
29. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. for ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 2010;50:85-91.

30. Sankar, M. J. y Sankar, J. Suplementación con vitamina E para la prevención de la morbilidad y la mortalidad en recién nacidos prematuros: Comentario de la BSR (última revisión:1 de agosto de 2011).La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS; Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
31. Fátima Camba Longueira, Josep Perapoch López y Nieves Martín Begué. Retinopatía de la prematuridad. Asociación Española de Pediatría. 2008; 46: 443-444.
32. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al: Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991; 98: 1628-33.
33. Aldo Bancalari M., Raúl González R., Claudio Vásquez C., Ivonne Pradenas K. Retinopatía del prematuro: incidencia y factores asociados. *Rev. chil. pediatr.* v.71 n.2 Santiago mar. 2000.
34. Hopkins FG. Feeding experiments illustrating the importance of accessory factors in normal dietaries. *J Physiol.* 1912;44(5-6):425-460.
35. Mactier H, Weaver LT. Vitamin A and preterm infants: what we know, what we don't know, and what we need to know. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(2):F103-F108.
36. Inder TE, Graham PJ, Winterbourn CC, et al. Plasma vitamin A levels in the very low birthweight infant: relationship to respiratory outcome. *Early Hum Dev* 1998;52:155-68.
37. Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE, Kennedy KA, Roane C, Carlo WA. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. *J Pediatr.* 2003;142(6):656-661.
38. Mactier H, McCulloch DL, Hamilton R, et al. Vitamin A supplementation improves retinal function in infants at risk of retinopathy of prematurity. *J Pediatr.* 2012;160(6):954-959.
39. Beharry K , Valencia G, Lazzaro D, Aranda J. Pharmacologic interventions for the prevention and treatment of retinopathy of prematurity. *Seminars in Perinatology.*2016;40(3):189-202.