

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

**Eficacia de la vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros: revisión sistemática y meta-análisis.**

---

**Área de Investigación:**

Mortalidad materna e infantil

**Autor:**

Rojas Gutiérrez, Juana Estela

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Albuquerque Fernández, Pablo Antonio

**Secretario:** Peña Camarena, Hugo Gervacio

**Vocal:** Ruiz Méndez, Ángel Pedro

**Asesor:**

Morachimo García, Verónica Ofelia

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0001-9134-7349>

**TRUJILLO – PERÚ**

**2023**

**Fecha de Sustentación:** 31/07/2023

# Eficacia de la vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros: revisión sistemática y meta-análisis

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://cmhnaaa.org.pe">cmhnaaa.org.pe</a> Fuente de Internet	7%
2	<a href="http://repositorio.uwiener.edu.pe">repositorio.uwiener.edu.pe</a> Fuente de Internet	3%
3	<a href="http://hera.ugr.es">hera.ugr.es</a> Fuente de Internet	3%
4	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Fuente de Internet	2%

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias

< 2%

Excluir bibliografía

Apagado

## Declaración de originalidad

Yo, ..... JUANA ESTELA ROJAS GUTIÉRREZ ....., docente del Programa de Estudio ..... MEDICINA HUMANA ..... o de Postgrado, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada " ... Eficacia de la vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros: revisión sistemática ....., autor ..... JUANA ESTELA ROJAS GUTIÉRREZ ....., de constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de ....%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el (día, mes y año).
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis,, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Lugar y fecha: ..... TRUJILLO 31-07-2023 .....

Apellidos y nombres del asesor

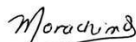
DNI: 42459185

ORCID

FIRMA

Verónica Ofelia Morachimo  
García

<https://orcid.org/0000-0001-9134-7349>



Dra. Verónica Morachimo García  
PEDIATRA  
CMP 56741 - RNE 41118

Apellidos y nombres del autor

DNI: 45475587

FIRMA:



Juana Estela Rojas  
Gutiérrez

## ÍNDICE

Dedicatoria .....	iii
Resumen.....	v
Abstract .....	vi
I. Introducción .....	1
1.1. Enunciado del problema.....	6
1.2. Objetivos: .....	6
1.3. Objetivo General: .....	6
1.4. Objetivos Específicos .....	6
1.5. Hipótesis: .....	7
II. MATERIAL Y MÉTODO:.....	8
2.1. Tipo y diseño de investigación .....	8
2.2. Población, muestra, muestreo.....	8
2.3. Criterios de selección.....	8
2.4. Operacionalización de las variables .....	9
2.5. Procesamiento y análisis estadístico.....	10
2.6. Aspectos éticos .....	12
III. RESULTADOS .....	13
3.1. Selección de los estudios.....	13
3.2. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática.....	14
3.3. Características de los estudios incluidos en el meta-ánálisis.....	14
3.4. Riesgo de sesgo .....	16
3.5. Efectos de la Vitamina A en los desenlaces.....	17
IV. DISCUSIÓN.....	19
V. CONCLUSIONES.....	21
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	22
ANEXOS .....	27

## **Dedicatoria**

A Dios quien ha sido mi guía, fortaleza en momentos difíciles y que gracias a su amor incondicional me ha permitido llegar a este momento tan especial en mi vida.

A mis padres Optaciano y Fátima quienes con su amor, paciencia y esfuerzo, me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de perseverancia, esfuerzo y valentía. Gracias por las palabras de aliento y apoyo incondicional cuando me sentía caer.

Siempre serán lo más importante en mi vida

*Juana Estela Rojas Gutiérrez*

## **Agradecimiento**

Agradezco a Dios por protegerme durante todo mi camino y darme fuerzas para superar obstáculos y dificultades a lo largo de toda mi vida.

Agradezco también la confianza y el apoyo brindado por parte de mis padres, que han sido un pilar importante en mi vida, corrigiendo mis faltas y celebrando mis triunfos, los amo infinitamente.

A mis hermanos Anita, Zulema, César, Tony y Segundo; que a pesar de circunstancias difíciles me han mostrado su apoyo en distintos momentos, los amo y siempre me alegraré también de sus triunfos, como sé que hoy se llenan de felicidad por mí.

A Sergio Ugarte, por su apoyo incondicional y amor en el transcurso de mi carrera universitaria, por compartir momentos de alegría, tristeza y demostrarme que siempre podré contar con él.

A Olivia Rojas, por ser una amiga incondicional y sostenerme en momentos de intranquilidad y frustración, gracias por tu amistad.

Finalmente, gracias a todas las personas que ayudaron directa e indirectamente a que cumpliera este sueño que se veía tan inalcanzable.

*Juana Estela Rojas Gutiérrez*

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de la Vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros a través de la síntesis de evidencia en una revisión sistemática y meta-análisis.

**Métodos:** La búsqueda se realizó en cuatro bases de datos médicos; se incluyeron todos aquellos trabajos que cumplieron con los siguientes criterios: 1) ensayos controlados aleatorizados (ECA); 2) pacientes neonatales prematuros menores de 37 semanas; 3) estudios que comparen Vitamina A vs. Placebo o cuidado estándar. Los desenlaces fueron la incidencia de DBP, incidencia de sepsis y la incidencia de retinopatía de la prematuridad (ROP). El análisis de riesgo de sesgo se evaluó mediante RoB 2.0. Se utilizó la técnica GRADE para evaluar la calidad y la certeza de la evidencia de todos los resultados. El meta-análisis utilizó el modelo de efectos aleatorios y método de varianza inversa.

**Resultados:** Se identificaron 348 pacientes entre todos los estudios, de los cuales 180 fueron varones y la edad media fue 27.6 semanas de edad gestacional (SD 1.7). En pacientes prematuros, la vitamina A no disminuye la incidencia de BDP comparado con placebo (RR 0.76; IC95% 0.01-50.84; p=0.56). De igual forma, en pacientes prematuros, la vitamina A no disminuye la incidencia de sepsis comparado con placebo (RR 0.69; IC95% 0.001-336.9; p=0.59). Finalmente, en pacientes prematuros, la vitamina A no disminuye la incidencia de ROP comparado con placebo (RR 0.61; IC95% 0.001-104.1; p=0.43).

**Conclusiones:** En general, en pacientes prematuros, el uso de Vitamina A no reduce la incidencia de displasia broncopulmonar, sepsis y retinopatía de la prematuridad. La evidencia indica que no hay un grado de recomendación suficiente para sustentar la utilidad del suplemento para prevenir desenlaces clínicos en estos pacientes.

**Palabras clave:** Vitamina A; Displasia broncopulmonar; Prematuridad; Revisión sistemática

## Abstract

### Abstract

**Objective:** To evaluate the efficacy of vitamin A in the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants through the synthesis of evidence in a systematic review and meta-analysis.

**Methods:** The search was performed in four medical databases; all those papers that met the following criteria were included: 1) randomized controlled trials (RCT); 2) preterm neonatal patients less than 37 weeks; 3) studies comparing Vitamin A vs. placebo or standard care. Outcomes were incidence of BPD, incidence of sepsis and incidence of retinopathy of prematurity (ROP). Risk of bias analysis was assessed using RoB 2.0. The GRADE technique was used to assess the quality and certainty of evidence for all outcomes. The meta-analysis used the random effects model and inverse variance method.

**Results:** 348 patients were identified among all studies, of whom 180 were male and the mean age was 27.6 weeks gestational age (SD 1.7). In preterm patients, vitamin A does not decrease the incidence of PDB compared to placebo (RR 0.76; 95%CI 0.01-50.84;  $p=0.56$ ). Similarly, in preterm patients, vitamin A does not decrease the incidence of sepsis compared to placebo (RR 0.69; 95%CI 0.001-336.9;  $p=0.59$ ). Finally, in preterm patients, vitamin A does not decrease the incidence of ROP compared to placebo (RR 0.61; 95%CI 0.001-104.1;  $p=0.43$ ).

**Conclusions:** Overall, in preterm patients, Vitamin A use does not reduce the incidence of bronchopulmonary dysplasia, sepsis, and retinopathy of prematurity. The evidence indicates that there is not a sufficient degree of recommendation to support the usefulness of supplementation to prevent clinical outcomes in these patients.

**Keywords:** Vitamin A; Bronchopulmonary dysplasia; Prematurity; Systematic review.



## **I. Introducción:**

El nacimiento prematuro se ha relacionado con una mayor probabilidad de sufrir alteraciones clínicas graves, incluida una mala salud en la edad adulta (1). Los problemas respiratorios persistentes causados por la displasia broncopulmonar (DBP), junto con las enfermedades neurológicas crónicas, son las secuelas más frecuentes de la prematuridad a largo plazo (2).

La displasia broncopulmonar (DBP) es una patología pulmonar inflamatoria crónica de los prematuros que se caracteriza por un desarrollo pulmonar deficiente y que requiere ventilación mecánica con oxígeno suplementario (3). La DBP está causada por un proceso complejo en el que muchos factores prenatales y/o postnatales interfieren en el desarrollo del tracto respiratorio inferior, que puede afectar severamente la vida del neonato, incluso durante toda la vida (4).

Más de un tercio de los recién nacidos de muy bajo peso tienen displasia broncopulmonar (DBP), que provoca la muerte, un mayor consumo de recursos médicos y un crecimiento y desarrollo neurológico deficientes, con consecuencias que se prolongan hasta la edad adulta (5).

En los dos primeros años de vida, la DBP aumenta el riesgo de rehospitalización por motivos respiratorios y la necesidad de medicación pulmonar inhalada y de una traqueotomía, perjudica la función pulmonar en niños y adultos jóvenes, y predispone a los recién nacidos a padecer una enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el futuro (6).

Además, la DBP está vinculada a alteraciones del neurodesarrollo a largo plazo. La DBP es el principal riesgo perinatal-neonatal vinculado a la reducción del coeficiente intelectual en los recién nacidos muy y extremadamente prematuros. El impacto de la DBP en las capacidades cognitivas de los recién nacidos puede durar toda la vida, reduciendo sus oportunidades de acceder a la educación superior y al trabajo (7).

En muchos recién nacidos, el daño que conduce a la DBP comienza antes del nacimiento como un desarrollo pulmonar anormal, que puede ser desencadenado por la reanimación al nacer y luego magnificado por las exposiciones postnatales. El patrón de daño pulmonar que puede producirse está influido por el momento, el

tipo y la duración de las exposiciones, así como por los rasgos genéticos del niño (8).

Se asumió que la DBP era el resultado de un enfoque agresivo del ventilador mecánico en términos de presiones máximas y concentraciones de oxígeno en un pulmón maduro que carecía de surfactante cuando se observó por primera vez (Descrito por Northway -1967, en recién nacidos de 32 semanas gestacionales ) (9).

Varios estudios experimentales han demostrado claramente que la presión positiva elevada y el exceso de volumen de ventilación pueden causar daños alveolares y una inflamación local grave en los pulmones, con concentraciones de factor de necrosis tumoral, interleucina (IL)-1, interleucina-6 y proteína inflamatoria de los macrófagos-2 superiores a las normales (10).

Además, la ventilación mecánica se ha relacionado con la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Las capacidades de las enzimas antioxidantes maduran con el tiempo en el feto, y algunas enzimas, como la catalasa y la superóxido dismutasa de cobre y zinc, se inducen significativamente al respirar aire después del nacimiento, lo que implica que incluso un pequeño aumento de las especies reactivas de oxígeno puede provocar daños pulmonares (11).

Durante más de 20 años, la incidencia de DBP en los recién nacidos supervivientes de menos de 28 semanas de gestación ha sido de alrededor del 40% (12).

El peso al nacer, la edad gestacional, el sexo, la restricción del crecimiento y la función pulmonar variables conocidas al nacer o poco después aumentan la incidencia y la gravedad de la DBP. Estas variables tienen que ver con el crecimiento y la maduración pulmonar del feto al nacer. Sin embargo, a las 36 semanas de edad gestacional, las definiciones de DBP se basan únicamente en la terapia dirigida al pulmón con oxígeno suplementario y/o soporte ventilatorio con presión positiva (13).

En consecuencia, no se utilizan patologías, radiografías ni marcadores de daño para definir la afección. Teniendo en cuenta los numerosos factores que contribuyen a la lesión pulmonar en el prematuro, es probable que varias enfermedades de las vías respiratorias, las superficies epiteliales, la mesénquima y la vasculatura pulmonar desempeñen un papel en la clasificación de un lactante

como portador de DBP. Los criterios tradicionales de DBP que dependen del oxígeno suplementario, por ejemplo, son problemáticos para los recién nacidos que necesitan presión positiva continua en las vías respiratorias y catéteres nasales de alto flujo (14).

La reducción de la septación sacular/alveolar, la disminución de la sección transversal microvascular con o sin hipertensión pulmonar, la lesión de las vías respiratorias con o sin aumento de la reactividad de las mismas y las anomalías en el control de la respiración son todos ellos posibles trastornos funcionales pulmonares (15). Las clasificaciones clínicas de la DBP no captan esta complejidad, y no se han documentado ampliamente los distintos fenotipos de la DBP en bebés individuales.

El surfactante, la cafeína, los métodos de ventilación protectora de los pulmones y la saturación de oxígeno adaptada se encuentran entre el conjunto de medidas actuales para la prevención de la DBP. A pesar de los métodos integrados contemporáneos para la terapia de la DBP, ésta sigue siendo una importante carga para los recursos sanitarios (16).

La deficiencia de vitamina A en el plasma y los tejidos de los recién nacidos de muy bajo peso puede contribuir a la patogénesis de la DBP. La administración de suplementos de vitamina A por vía intramuscular (IM) reduce la prevalencia de la DBP en los recién nacidos de muy bajo peso (17). Sin embargo, debido a la incomodidad y al riesgo de traumatismo que suponen las inyecciones IM repetidas, la práctica de la administración de suplementos de vitamina A IM no está ampliamente reconocida.

Se cree que la protección de la vitamina A contra la DBP tiene un mecanismo de acción complejo. A pesar de las pruebas, los médicos dudan en recomendar inyecciones intramusculares (IM) frecuentes de vitamina A para prevenir la DBP (18).

Un problema en la absorción enteral de la vitamina A podría estar relacionada con una menor hidrólisis de los ésteres de retinilo, una menor disponibilidad de sales biliares necesarias para la formación de micelas o una insuficiente disponibilidad de proteínas transportadoras esenciales para la absorción de la vitamina A en los enterocitos.(4)

La vitamina A juega un papel crucial en la función y desarrollo pulmonar. Ayuda a mantener la integridad de las superficies epiteliales en las vías

respiratorias y promueve la diferenciación de las células pulmonares. Se ha propuesto que su deficiencia puede desencadenar o exacerbar la displasia broncopulmonar (DBP) en neonatos prematuros debido a la interrupción de estos procesos (19).

La vitamina A se administra generalmente en los primeros días de vida de un neonato prematuro. La dosis habitualmente empleada es de 1,500 a 5,000 UI/día, administradas por vía intramuscular o enteral (20).

Es importante destacar que, si bien la vitamina A es esencial para el desarrollo pulmonar, también puede tener efectos adversos. Aunque son raros, pueden incluir aumento de la presión intracraneal, irritabilidad, fontanelas abultadas y, en casos extremos, toxicidad por vitamina A (21).

En un estudio realizado por Ambalavanan et al. en 2005 (22), se examinó la eficacia de la suplementación de vitamina A en neonatos prematuros para prevenir la displasia broncopulmonar (BPD). El objetivo del estudio fue evaluar el impacto de la suplementación de vitamina A en la prevalencia de BPD en neonatos de muy bajo peso al nacer. Los resultados mostraron que la administración de vitamina A por vía intramuscular (IM) redujo significativamente la prevalencia de BPD en estos neonatos. El estudio concluyó que la suplementación de vitamina A puede ser una estrategia efectiva para prevenir la BPD en neonatos prematuros de muy bajo peso.

En un estudio realizado por Darlow et al. en 2007 (23), se llevó a cabo una revisión sistemática y meta-análisis para evaluar la eficacia de la suplementación de vitamina A en la prevención de la displasia broncopulmonar (BPD) en neonatos prematuros. Los resultados del meta-análisis mostraron que la suplementación de vitamina A se asoció con una reducción significativa en la incidencia de BPD en neonatos prematuros. Se concluyó que la suplementación de vitamina A puede ser una estrategia efectiva para prevenir la BPD en este grupo de pacientes.

El estudio realizado por Sun H., et al, (24) se enfocó en la eficacia y seguridad de la suplementación temprana de vitamina A (VA) para mejorar los resultados de la retinopatía de la prematuridad en neonatos extremadamente prematuros. Se realizaron pruebas con un total de 262 neonatos elegibles para este estudio, de los cuales 132 fueron asignados al grupo de VA y 130 al grupo de control. A los neonatos se les administró una solución de VA (1,500 IU/día), agregada a sus alimentos enterales tan pronto como se introdujo una alimentación mínima y continuó durante 28 días o hasta el alta. Los resultados del estudio demostraron

que la suplementación de VA en los neonatos extremadamente prematuros era segura, sin efectos adversos reportados, y efectiva para aumentar los niveles de VA en suero, que eran significativamente más altos en el grupo de VA que en el grupo de placebo en los días 14 , 28 y en la semana postmenstrual 36 ( $P < 0.001$ ). Importante es el hecho de que no se reportaron signos de toxicidad por VA ni aumento de la presión intracraneal. Los neonatos del grupo de VA mostraron tasas más bajas de retinopatía de la prematuridad tipo 1 (1.6% versus 6.9%,  $P = 0.030$ ) y de displasia broncopulmonar (18.9% versus 33.8%,  $P = 0.008$ ) en comparación con el grupo de control. La conclusión de la investigación fue que la suplementación de vitamina A redujo la deficiencia de VA en neonatos extremadamente prematuros y se asoció con una disminución de la incidencia de retinopatía de la prematuridad tipo 1. Este estudio también sugiere que la vitamina A podría tener un impacto positivo en la reducción de la displasia broncopulmonar.

A nivel nacional no se ha encontrado estudios similares, o ensayos controlados aleatorizados.

### **Justificación**

La displasia broncopulmonar (DBP) sigue siendo una de las principales complicaciones de los recién nacidos prematuros, que a menudo resulta en prolongados períodos de hospitalización y puede tener efectos a largo plazo en la salud respiratoria. A pesar de los avances en la atención neonatal, la DBP continúa siendo un problema importante en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Por lo tanto, la prevención de la DBP en neonatos prematuros es de suma importancia para mejorar los resultados y reducir la morbilidad y mortalidad asociadas.

La vitamina A ha sido investigada en relación con la DBP debido a su papel conocido en la maduración pulmonar y la función inmune. Si bien algunos estudios han indicado que la vitamina A puede reducir la incidencia de DBP en neonatos prematuros, otros han sugerido que la evidencia es insuficiente para respaldar su uso rutinario. En este contexto, existe la necesidad de una revisión sistemática y meta-análisis que consolide las evidencias existentes y proporcione una evaluación objetiva y rigurosa de la eficacia de la vitamina A en la prevención de la DBP.

Además, la vitamina A es una intervención de bajo costo y fácilmente accesible, por lo que su efectividad en la prevención de la DBP podría tener implicancias significativas para los países de bajos y medianos ingresos, donde la

DBP es prevalente y los recursos para la atención de la salud son limitados. Por lo tanto, si se demuestra que la vitamina A es efectiva, podría tener un impacto sustancial en la salud pública y en la reducción de las disparidades en la salud.

En conclusión, la justificación de esta tesis radica en la necesidad de una comprensión clara y actualizada de la eficacia de la vitamina A en la prevención de la DBP en neonatos prematuros, lo cual podría formar parte de las estrategias de prevención y las políticas de salud. Este trabajo tiene el potencial de llenar un vacío significativo en la literatura existente y podría tener un impacto directo en la atención de los neonatos prematuros en todo el mundo.

### **1.1. Enunciado del problema:**

¿Cuál es la eficacia de la Vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros?

### **1.2. Objetivos:**

#### **1.3. Objetivo General:**

Evaluar la eficacia de la Vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros a través de la síntesis de evidencia en una revisión sistemática y meta-análisis.

#### **1.4. Objetivos Específicos**

- Describir las características de los estudios incluidos en la revisión sistemática que evaluaron la eficacia de la Vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros.
- Determinar las medidas de efecto de los desenlaces incidencia de BPD, incidencia de sepsis e incidencia de retinopatía de la prematuridad en los estudios incluidos en la revisión sistemática que evaluaron la eficacia de la Vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros.
- Evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos en la revisión sistemática que evaluaron la eficacia de la Vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros.

- Evaluar la certeza de la evidencia mediante la metodología GRADE en los desenlaces de los estudios incluidos en la revisión sistemática que evaluaron la eficacia de la Vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros.

### **1.5. Hipótesis:**

H<sub>1</sub>: La Vitamina A es eficaz para prevenir displasia broncopulmonar en neonatos prematuros.

H<sub>0</sub>: La Vitamina A no es eficaz para prevenir displasia broncopulmonar en neonatos prematuros.

## **II. MATERIAL Y MÉTODO:**

### **2.1. Tipo y diseño de investigación**

Este estudio se trata de una revisión sistemática, con el objetivo de evaluar la eficacia de la Vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros a través de la síntesis de evidencia en una revisión sistemática y meta-análisis. Esta revisión se redactó de acuerdo con los elementos de referencia para revisiones sistemáticas y meta análisis (PRISMA-2020) (25).

### **2.2. Población, muestra, muestreo**

La revisión sistemática forma parte de la investigación secundaria, la cual utilizó de población-muestra a los ensayos clínicos aleatorizados de fase 2 o 3 en los que se evaluó la eficacia y seguridad de la Vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros.

Al tratarse de una revisión sistemática, no fue posible realizar proceso de muestreo.

### **2.3. Criterios de selección**

En el presente estudio se incluyeron todos aquellos trabajos que cumplieron con los siguientes criterios: 1) ensayos controlados aleatorizados (ECA); 2) pacientes neonatales prematuros menores de 37 semanas; 3) estudios que comparen Vitamina A vs. Placebo o cuidado estándar.

Se excluyeron los resúmenes de congreso, estudios de casos y controles, estudios de cohortes, revisiones sistemáticas que incluyeron la pregunta de investigación, revisiones narrativas, editoriales, reportes de casos, series de casos, cartas al editor.



## 2.4. Operacionalización de las variables

Nombre de Variable	Definición operacional	Tipo – Escala de Medición	Registro
<b>Incidencia de displasia broncopulmonar (desenlace primario)</b>	Frecuencia del número de pacientes diagnosticadas con displasia broncopulmonar en el grupo experimental (Vitamina A), comparado con el grupo control (placebo o cuidado estándar), después de iniciado el tratamiento hasta el final del estudio, reportadas por los autores de cada artículo incluido en la revisión sistemática/meta-análisis.	Cualitativa-dicotómica	RIESGO RELATIVO: $(EE/TE)/(EC/TC)$ EE: Frecuencia del evento en el grupo experimental TE: Total de pacientes en el grupo experimental EC: Frecuencia del evento en el grupo control TC: Total de pacientes en el grupo control
<b>Incidencia de sepsis</b>	Frecuencia del número de pacientes diagnosticadas con sepsis en el grupo experimental (Vitamina A), comparado con el grupo control (placebo o cuidado estándar), después de iniciado el tratamiento hasta el final del estudio, reportadas por los autores de cada artículo incluido en la revisión sistemática/meta-análisis.	Cualitativa-dicotómica	RIESGO RELATIVO: $(EE/TE)/(EC/TC)$ EE: Frecuencia del evento en el grupo experimental TE: Total de pacientes en el grupo experimental EC: Frecuencia del evento en el grupo control TC: Total de pacientes en el grupo control
<b>Incidencia de retinopatía de la prematuridad</b>	Frecuencia del número de pacientes diagnosticadas con retinopatía de la prematuridad en el grupo experimental (Vitamina A), comparado con el grupo control (placebo o cuidado estándar), después de iniciado el tratamiento hasta el final del estudio, reportadas por los autores de cada artículo incluido en la revisión sistemática/meta-análisis.	Cualitativa-dicotómica	RIESGO RELATIVO: $(EE/TE)/(EC/TC)$ EE: Frecuencia del evento en el grupo experimental TE: Total de pacientes en el grupo experimental EC: Frecuencia del evento en el grupo control TC: Total de pacientes en el grupo control

## **2.5. Procesamiento y análisis estadístico**

### **2.5.1. Fuentes de datos**

Pubmed, Scopus, Web of Science y EMBASE son las bases de datos bibliográficas en las que se realizó la búsqueda sistemática. Las búsquedas se realizaron sin límite de tiempo hasta el 30 de enero 2023, e incluyeron frases clave, MESH (Medical Subject Headings) y tesauros para Scopus y Embase.

Finalmente, para cada base de datos, se aplicó una estrategia de búsqueda (Anexo 1). ("bronchopulmonary dysplasia") AND ("Vitamin A"). No hubo limitaciones en cuanto al idioma o la fecha de publicación.

Además, se realizaron búsquedas manuales en todas las listas de referencias de los estudios pertinentes y en los artículos de revisión incluidos para encontrar otros ensayos potencialmente aptos. Se utilizaron "medrxiv" y Google Scholar para examinar la literatura gris.

### **2.5.2. Selección de los estudios**

Se realizó la primera fase de selección, evaluando los títulos y los resúmenes después de las búsquedas electrónicas, aplicando los criterios de inclusión y exclusión para cada resultado evaluado. Asimismo, se descargaron todos los títulos y resúmenes de la búsqueda electrónica al software EndNote 20 y se eliminarán los registros duplicados.

Luego de esta fase se realizó la búsqueda de los textos completos de los estudios seleccionados, y se evaluaron teniendo en cuenta los criterios de inclusión y justificando las razones de exclusión. Los estudios incluidos formaron parte de la revisión sistemática y se procederá a la extracción de los datos.

### **2.5.3. Desenlaces**

Los desenlaces a evaluar son la incidencia de BPD, incidencia de sepsis y la incidencia de retinopatía de la prematuridad (ROP).

#### **2.5.4. Extracción de datos**

Se extrajo la información de cada estudio, utilizando un formulario de hojas de cálculo en Excel previamente preparadas. Se extrajeron los siguientes datos de cada estudio: autores, año de publicación, país, tipo de estudio, número de participantes por brazo de intervención, criterios de selección, descripción de la intervención y el control, resultados primarios y secundarios.

#### **2.5.5. Análisis de riesgo de sesgo**

Se evaluó de forma independiente el riesgo de sesgo (RoB) mediante el uso de la herramienta RoB 2.0. El RoB por dominio y estudio se describió como bajo, algunas preocupaciones y alto para los ECA. Para esquematizar los resultados, se utilizó la denominada “gráfica semáforo” que representa cada juicio en la evaluación del riesgo de sesgo.

#### **2.5.6. Evaluación GRADE**

Se utilizó la técnica GRADE para evaluar la calidad y la certeza de la evidencia de todos los resultados. La calidad de la evidencia se determinó según el resultado y se describió en tablas de resumen de resultados (SoF), que se crearon utilizando GRADEpro GDT.

#### **2.5.7. Plan de análisis**

El presente trabajo realizó un estudio de meta-análisis, en el cual se ejecutó el modelo de efectos aleatorios y método de varianza inversa por la presunción de heterogeneidad entre los estudios encontrados en la búsqueda exploratoria, debido a que se tratan de muestras de estudios con proporciones distintas y de contextos diferentes. Para los resultados continuos, se utilizó la diferencia de medias (DM) con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%), entretanto para los resultados dicotómicos, se evaluó el riesgo relativo (RR) con IC del 95%. La heterogeneidad estadística de los efectos entre los ECA se evaluó mediante el índice  $I^2$ , con valores correspondientes a niveles de heterogeneidad bajo (<30%), media (30-60%) y alta (> 60%). En el análisis de sensibilidad, se consideró el método inverso

aplicado en el meta-análisis. Por consiguiente, para análisis binario se usó el modelo de efectos fijos, y con respecto a los métodos, se realizó el método de Mantel-Haenzel. Mientras que, para el análisis continuo se utilizó el método de varianza inversa.

## **2.6. Aspectos éticos**

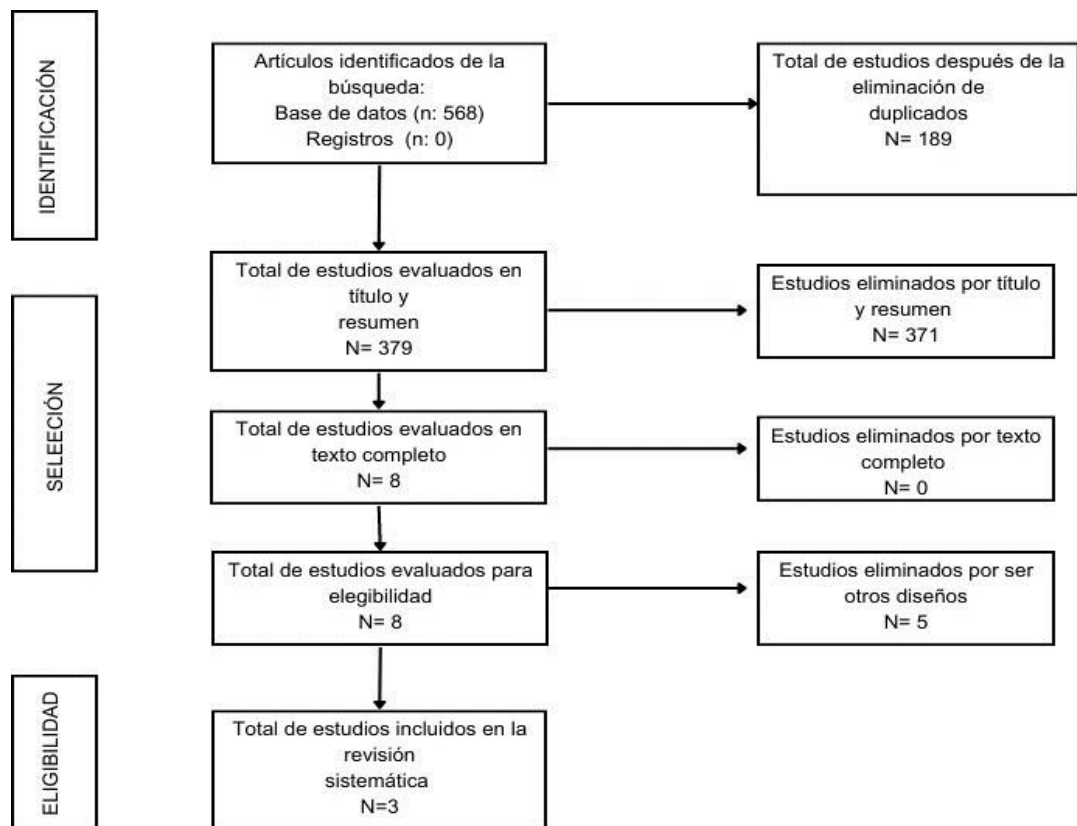
Se trata de una revisión sistemática de la información publicada y abierta en la que no participaron sujetos humanos. No fue necesario contar con la aprobación de un comité de ética.

### III. RESULTADOS

#### 3.1. Selección de los estudios

Luego de la búsqueda en las bases de datos, se encontraron 568 registros, y se encontraron 189 registros duplicados. Luego de eliminarlos, se evaluaron 379 estudios por título y resumen, excluyéndose 371 registros, por no cumplir con los criterios de elegibilidad. De los ocho estudios restantes, se evaluaron por texto completo, excluyéndose cinco estudios por no ser ensayos clínicos aleatorizados. Finalmente, se incluyeron tres estudios en la revisión sistemática (Diagrama 1).

Diagrama N° 1: Flujo PRISMA de la selección de artículos sobre Eficacia de la vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros: revisión sistemática y meta-análisis.



### **3.2. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática**

Los tres estudios se realizaron entre 1987 y el 2021, en Australia, Irán y USA respectivamente (26, 27,28). En general, los estudios fueron Ensayos controlados aleatorizados, unicéntrico, paralelo, simple y doble ciego. La dosis de la Vitamina A varió entre 1500 y 5000 UI. Los desenlaces evaluados entre todos los estudios fueron BPD, sepsis y retinopatía de la prematuridad (ROP). Se identificaron 348 pacientes entre todos los estudios, de los cuales 180 fueron varones y la edad media fue 27.6 semanas de edad gestacional (SD 1.7) (Tabla 1).

### **3.3. Características de los estudios incluidos en el meta-análisis**

Los estudios incluidos en el meta-análisis cumplieron con los supuestos para la ponderación de los datos, esto son: frecuencias del evento, total de pacientes en el grupo experimental y grupo control. Sin embargo, el estudio de Mallahei et al (2016), no tuvo los datos suficientes para poder meta-analizar los desenlaces propuestos, por lo que no aparece en los resultados del meta-análisis.

**Tabla 1. Características de los ensayos incluidos**

Autor-año	País	Tipo de estudio	Nº participantes por brazo	Intervención	Control	Género (n,% masculino)	Edad gestacional (media, SD)	Desenlaces evaluados
<b>Mahallei et al, 2016</b>	Iran	Ensayo controlado aleatorizado, unicéntrico, paralelo, simple ciego	Baja dosis VitA= 60 Alta dosis VitA= 60	Suplementación intramuscular de vitamina A con dosis de 1.500 UI 3 veces/semana iniciada desde la primera semana de vida y continuada durante 4 semanas	Vitamina A intramuscular con dosis de 5.000 UI tres veces por semana durante 4 semanas.	62 (51.7)	29.2±2.1	BPD, IVH, PDA, ROP, Neumotórax
<b>Rakshasbhuvankar et al, 2021</b>	Australia	Ensayo controlado aleatorizado, unicéntrico, paralelo, doble ciego	VitA= 94 Placebo=94	Vitamina A hidrosoluble enteral 5000 UI (0,5 mL) de palmitato de retinilo, que se administró una vez al día a través de la sonda gástrica, hasta las 34 semanas.	Placebo	98 (52)	25.8±1.4	Desplazamiento a la derecha de SpO <sub>2</sub> , muerte, BDP, ROP, Sepsis
<b>Shenai et al, 1987</b>	USA	Ensayo controlado aleatorizado, unicéntrico, paralelo, simple ciego	VitA= 20 Placebo=20	2000 UI de suplemento de vitamina A mediante inyección intramuscular el día 1 del estudio (día postnatal 4) y cada dos días a partir de entonces hasta un total de 14 inyecciones durante 28 días.	Placebo	20 (50)	27.9±1.3	BPD, VM, ROP, Sepsis

### 3.4. Riesgo de sesgo

Considerando que el riesgo de sesgo (o error sistemático del ensayo evaluado) puede ser alto, moderado (alguna preocupación) o bajo; de los tres estudios evaluados, dos resultaron con algunas preocupaciones de riesgo de sesgo (o riesgo moderado). Específicamente, un estudio tuvo algunas preocupaciones en el dominio relacionado al proceso de aleatorización, mientras que los otros dos estudios en el dominio de desviación de las intervenciones previstas (Diagrama 2).

**Diagrama 2: Riesgo de sesgo de los ensayos evaluados**

Estudios	D1	D2	D3	D4	D5	Total
Mahallei et al, 2016	!	!	+	+	+	!
Rakshasbhuvankar et al, 2021	+	+	+	+	+	+
Shenai et al, 1987	+	!	+	+	+	!

Programa RoB 2.0

BAJO RIESGO

MEDIANO RIESGO

ALTO RIESGO

**D1:** PROCESO DE ALEATORIZACIÓN

**D2:** DESVIACIÓN DE LAS INTERVENCIONES PREVISTAS

**D3:** DATOS PERDIDOS DE RESULTADOS

**D4:** MEDICIONES DEL DESENLACE

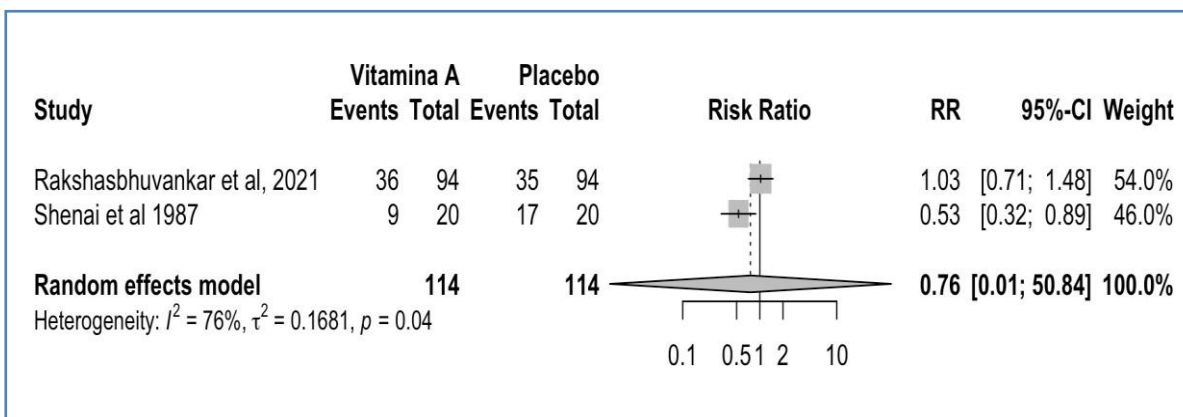
**D5:** SELECCIÓN DE LOS RESULTADOS REPORTADOS



### 3.5. Efectos de la Vitamina A en los desenlaces

En pacientes prematuros, la vitamina A no disminuye la incidencia de BDP comparado con placebo (RR 0.76; IC95% 0.01-50.84; p=0.56; Diagrama 3).

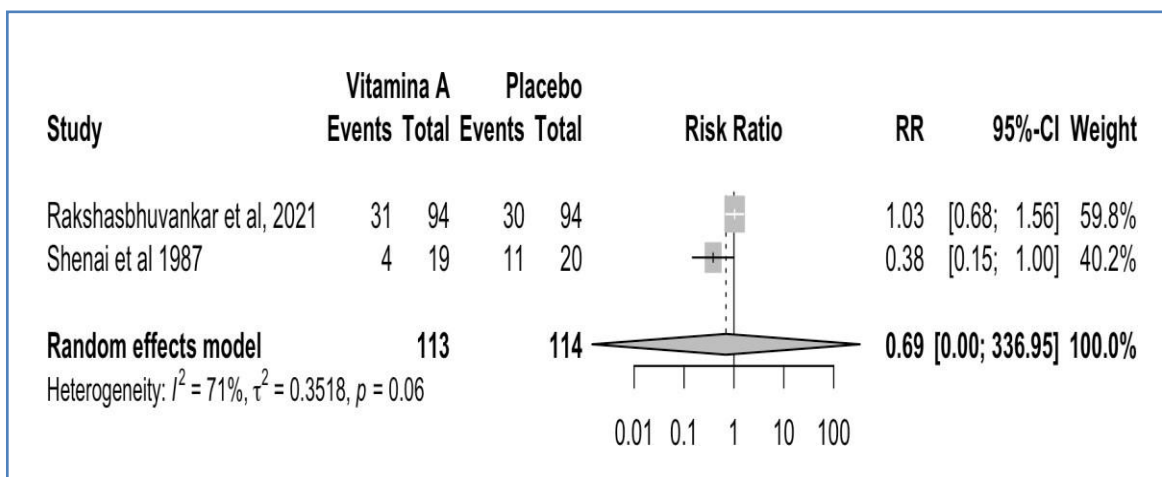
**Diagrama 3: Efecto de la vitamina A en la incidencia de BDP**



Fuente: Obtenido a través del Programa R 3.4.1

De igual forma, en pacientes prematuros, la vitamina A no disminuye la incidencia de sepsis comparado con placebo (RR 0.69; IC95% 0.001-336.9; p=0.59; Diagrama 4).

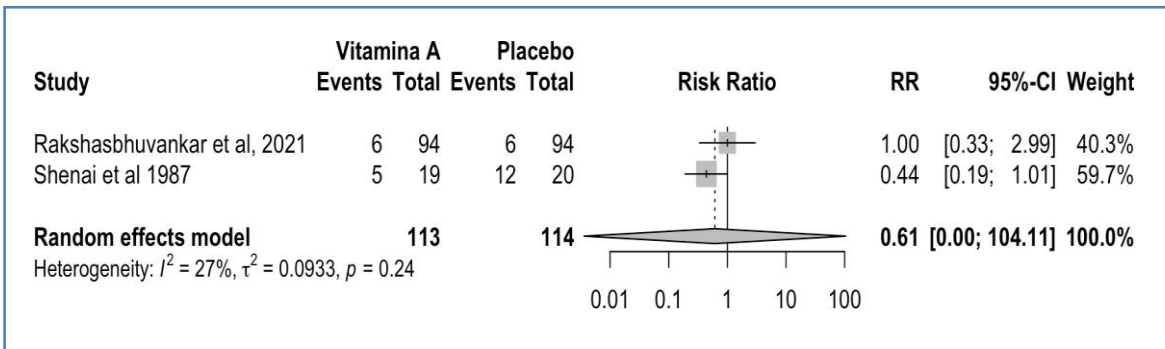
**Diagrama 4: Efecto de la vitamina A en la incidencia de sepsis**



Fuente: Obtenido a través del Programa R 3.4.1

Finalmente, en pacientes prematuros, la vitamina A no disminuye la incidencia de ROP comparado con placebo (RR 0.61; IC95% 0.001-104.1; p=0.43; Diagrama 5).

**Diagrama 5: Efecto de la vitamina A en la incidencia de ROP**



Fuente: Obtenido a través del Programa R 3.4.1

#### **IV. DISCUSIÓN**

La displasia broncopulmonar sigue siendo una enfermedad común de los recién nacidos prematuros, asociada a mortalidad y rehospitalización, a corto y largo plazo (29,30,31). Por ello investigaciones han planteado diversas terapéuticas para disminuir de la incidencia de la DBP, siendo una de ellas la vitamina A , a la cual se le atribuye efectos positivos sobre la función pulmonar, el sistema inmunitario y los resultados de la retinopatía del prematuro (ROP) (32, 33,34).

Se cree que la suplementación con vitamina A es un nutriente esencial para el crecimiento y el desarrollo de los lactantes prematuros; así también que reduce la producción de citocinas proinflamatorias, como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), las cuales intervienen en la respuesta inmunitaria frente a infecciones (35,36,37). Por otra lado aumenta la producción de citocinas antiinflamatorias, como la interleucina-10 (IL-10), el factor de crecimiento transformante-beta (TGF- $\beta$ ), que ayudan a regularla respuesta inmunitaria y a prevenir la inflamación excesiva (38,39).

En la presente revisión sistemática se pudo encontrar que existen pocas investigaciones que evalúen la eficacia de la vitamina A frente a placebo o tratamiento convencional en prematuros con DBP. Las 3 publicaciones encontradas correspondieron a estudios aleatorizados controlados, con tamaño muestral reducido, son de los años 1987,2016 y 2021. Al realizar la valoración del riesgo de sesgo, 2 de ellas resultaron con algunas preocupaciones de riesgo indeterminado (sesgo moderado). En el meta-análisis, se consideró 2 estudios ya que cumplían con ciertas ponderancias como: frecuencias del evento, total de pacientes, en el grupo experimental y grupo control. Al meta-analizar no se encontró una reducción significativa en ninguno de los desenlaces evaluados (displasia broncopulmonar, sepsis y retinopatía de la prematuridad. De igual forma, la certeza de evidencia (GRADE), indica que todos los desenlaces evaluados tienen una muy baja certeza de evidencia y grado de recomendación. En resumen, el efecto de la vitamina A en la incidencia de displasia broncopulmonar, sepsis y retinopatía de la prematuridad no es estadísticamente significativo, siendo sus valores de p: 056;059;043, respectivamente; obtenido a través del Programa R 3.4.1.

En nuestros resultados, encontramos que la Vitamina A no redujo la incidencia de DBP comparado con el control. De forma similar, en el ensayo controlado aleatorizado realizado por Mahallei et al (27), no se encontró diferencias significativas en el uso de altas dosis (>5000 UI) versus bajas dosis (<1500 UI) en neonatos tratados con vitamina A ( $p=0.09$ ). En este estudio, los autores concluyeron que las dosis altas y bajas de vitamina A fueron similares con respecto a la DBP, la retinopatía del prematuro y el número total de días de estancia hospitalaria en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, lo que es consistente con los resultados presentados en nuestro meta análisis. Contrariamente a nuestros resultados, un meta-análisis realizado por Ding et al (32), refiere que los resultados analizados mostraron que la incidencia de DBP en el grupo de vitamina A fue significativamente menor que la del grupo de control (OR = 0,67; IC del 95% [0,52-0,88]). No hubo diferencias significativas en la incidencia de ROP (OR = 0,65; IC 95% [0,29-1,48]) y sepsis (OR = 0,84; IC 95% [0,64-1,09]) entre los dos grupos. A diferencia con nuestro estudio, el estudio de Ding et al incluyó diferentes diseños y utilizó otras medidas de efecto como OR (y no RR), lo que está relacionado con el hallazgo significativo. A pesar de las distintas metodologías empleadas en el meta-análisis de Ding et al y nuestra investigación, ambas obtuvieron resultados similares con respecto a la incidencia de sepsis y ROP.

Por otra parte, hay que tener en cuenta algunas limitaciones como las diferentes dosis y tiempo de administración de los suplementos de vitamina A que los estudios han utilizado, lo que dificulta la determinación del régimen óptimo. Además, no se han estudiado bien los efectos a largo plazo de la administración de suplementos de vitamina A. A pesar de los hallazgos en estudios observacionales de cohortes y de los ensayos controlados aleatorizados, no se puede establecer claramente la certeza de evidencia o el grado de recomendación óptimo para establecer a la Vitamina A en la prevención de la incidencia de Displasia broncopulmonar, sepsis o retinopatía de la prematuridad, puesto que la evidencia es todavía incierta y los resultados entre los estudios todavía tienen una diversidad de conclusión.

## V. CONCLUSIONES

- En general, en pacientes prematuros, el uso de Vitamina A no reduce la incidencia de displasia broncopulmonar, sepsis y retinopatía de la prematuridad.
- Las características de los estudios incluidos en la revisión sistemática que evaluaron la eficacia de la Vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros indicaron que los estudios se realizaron entre 1987 y el 2021; además que la dosis de la Vitamina A varió entre 1500 y 5000 UI.
- Las medidas de efecto de los desenlaces, incidencia de BPD, incidencia de sepsis e incidencia de retinopatía de la prematuridad en los estudios incluidos en la revisión sistemática que evaluaron la eficacia de la Vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros, indicaron que el uso de Vitamina A no tuvo diferencias significativas comparado con el control.
- El riesgo de sesgo en los estudios incluidos en la revisión sistemática que evaluaron la eficacia de la Vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros indicaron que dos ensayos resultaron con algunas preocupaciones de riesgo de sesgo.
- La evidencia indica que no hay un grado de recomendación suficiente para sustentar la utilidad del suplemento para prevenir desenlaces clínicos en estos pacientes.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Wu J, Wang P, Bao W, Zhang J, Jin Y. Does early supplementation of vitamin A show good efficacy on the prevention of bronchopulmonary dysplasia? *Transl Pediatr.* 2022;11(3):423-4.
2. Hossain Z, Qasem WA, Friel JK, Omri A. Effects of Total Enteral Nutrition on Early Growth, Immunity, and Neuronal Development of Preterm Infants. *Nutrients.* 2021;13(8).
3. Song Y, Dahl M, Leavitt W, Alvord J, Bradford CY, Albertine KH, et al. Vitamin A Protects the Preterm Lamb Diaphragm Against Adverse Effects of Mechanical Ventilation. *Front Physiol.* 2018;9:1119.
4. Phattraprayoon N, Ungtrakul T, Soonklang K, Susantitaphong P. Oral vitamin A supplementation in preterm infants to improve health outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2022;17(4):e0265876.
5. Campbell MS, Bastarache LA, Van Driest SL, Adgent MA, Goldstein JA, Weitkamp JH, et al. Bronchopulmonary dysplasia is associated with polyhydramnios in a scan for novel perinatal risk factors. *Pediatr Res.* 2022.
6. Bardsen T, Roksund OD, Benestad MR, Hufthammer KO, Clemm HH, Mikalsen IB, et al. Tracking of lung function from 10 to 35 years after being born extremely preterm or with extremely low birth weight. *Thorax.* 2022.
7. Gao S, Zhang X, Du W, Zhou X, Xi Y, Ju R. Systematic review and meta-analysis: the effect of bronchopulmonary dysplasia on neurodevelopment in very low birth weight premature infants. *Transl Pediatr.* 2021;10(11):3023-33.
8. Arattu Thodika FMS, Nanjundappa M, Dassios T, Bell A, Greenough A. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: risk factors, mortality and duration of hospitalisation. *J Perinat Med.* 2022;50(3):327-33.
9. Klinger JR, Matthay MA. Mesenchymal Stromal Cell Extracellular Vesicles - A New Approach for Preventing Bronchopulmonary Dysplasia? *Am J Respir Crit Care Med.* 2022.

10. Chen CM, Chou HC. Human mesenchymal stem cells attenuate hyperoxia-induced lung injury through inhibition of the renin-angiotensin system in newborn rats. *Am J Transl Res.* 2018;10(8):2628-35.
11. Cannavo L, Perrone S, Viola V, Marseglia L, Di Rosa G, Gitto E. Oxidative Stress and Respiratory Diseases in Preterm Newborns. *Int J Mol Sci.* 2021;22(22).
12. Lundgren P, Morsing E, Hard AL, Rakow A, Hellstrom-Westas L, Jacobson L, et al. National cohort of infants born before 24 gestational weeks showed increased survival rates but no improvement in neonatal morbidity. *Acta Paediatr.* 2022.
13. Sucasas Alonso A, Pertega Diaz S, Saez Soto R, Avila-Alvarez A. Epidemiology and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants born at or less than 32 weeks of gestation. *An Pediatr (Engl Ed).* 2022.
14. Wickramasinghe LC, Lau M, Deliyanti D, Gottschalk TA, van Wijngaarden P, Talia D, et al. Lung and Eye Disease Develop Concurrently in Supplemental Oxygen-Exposed Neonatal Mice. *Am J Pathol.* 2020;190(9):1801-12.
15. Rodriguez-Castillo JA, Perez DB, Ntokou A, Seeger W, Morty RE, Ahlbrecht K. Understanding alveolarization to induce lung regeneration. *Respir Res.* 2018;19(1):148.
16. Yuan Y, Yang Y, Lei X, Dong W. Caffeine and bronchopulmonary dysplasia: Clinical benefits and the mechanisms involved. *Pediatr Pulmonol.* 2022.
17. Schwartz E, Zelig R, Parker A, Johnson S. Vitamin A Supplementation for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: An Update. *Nutr Clin Pract.* 2017;32(3):346-53.
18. Huang L, Zhu D, Pang G. Effect of early vitamin A supplementation on bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Transl Pediatr.* 2022;11(3):425-6.
19. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of

- Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med.* 1999;340(25):1962-8.
20. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011(10)
  21. Mayo-Wilson E, Imdad A, Herzer K, Yakoob MY, Bhutta ZA. Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;343:d5094.
  22. Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy KA, Hansen NI, Vohr BR, Wright LL, et al. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: outcome at 18 to 22 months. *Pediatrics.* 2005;115(3):e249-54.
  23. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):Cd000501.
  24. Sun HQ, Cheng R, Wang ZS. Early Vitamin a Supplementation Improves the Outcome of Retinopathy of Prematurity in Extremely Preterm Infants. *Retin-J Retin Vitr Dis.* 2020;40(6):1176-84.
  25. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
  26. Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, Stahlman MT. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 1987;111(2):269-77.
  27. Mahallei M, Gharehbaghi MM, Majidzadeh L, Hazhir N. Comparing the efficacy of high and low doses of vitamin A in prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Int J Pediatr.* 2016;4(6):1919-25.
  28. Rakshasbhuvankar AA, Simmer K, Patole SK, Stoecklin B, Nathan EA, Clarke MW, et al. Enteral Vitamin A for Reducing Severity of Bronchopulmonary Dysplasia: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 2021;147(1).



29. Manapurath RM, Kumar M, Pathak BG, Chowdhury R, Sinha B, Choudhary T, et al. Enteral Low-Dose Vitamin A Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants to Prevent Morbidity and Mortality: a Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2022;150.
30. Jensen EA, Edwards EM, Greenberg LT, Soll RF, Ehret DEY, Horbar JD. Severity of Bronchopulmonary Dysplasia Among Very Preterm Infants in the United States. *Pediatrics*. 2021;148(1).
31. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2000(2)
32. Ding Y, Chen Z, Lu Y. Vitamin A supplementation prevents the bronchopulmonary dysplasia in premature infants: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(3):e23101.
33. Poets CF, Lorenz L. Prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age neonates: current evidence. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2018;103(3):F285-F91.
34. Imdad A, Yakoob MY, Sudfeld C, Haider BA, Black RE, Bhutta ZA. Impact of vitamin A supplementation on infant and childhood mortality. *BMC PublicHealth*. 2011;11 Suppl 3(Suppl 3):S20.
35. Tao E, Chen C, Chen Y, Cai L, Yuan T. The relationship between umbilical cord blood vitamin A levels and late preterm infant morbidities: a prospective cohort study. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):791-7.
36. Basu S, Khanna P, Srivastava R, Kumar A. Oral vitamin A supplementation in very low birth weight neonates: a randomized controlled trial. *European Journal of Pediatrics*. 2019;178(8):1255-65.
37. Rossholt ME, Wendel K, Bratlie M, Aas MF, Gunnarsdottir G, Fugelseth D, et al. Vitamin A Status in Preterm Infants Is Associated with Inflammation and Dexamethasone Exposure. *Nutrients*. 2023;15(2).

38. Bessler H, Wyshelesky G, Osovsky M, Prober V, Sirota L. A comparison of the effect of vitamin A on cytokine secretion by mononuclear cells of preterm newborns and adults. *Neonatology*. 2007;91(3):196-202.
39. Choobdar FA, Ghassemzadeh M, Aslanbeigi F, Attarian M, Robotmeili L, Rahimian H, et al. Association of lower vitamin a levels in neonates and their mothers with increased risk of neonatal late-onset sepsis: A case-control study. *J Mother Child*. 2022;26(1):78-86.

## ANEXOS

### ANEXO 1:

#### Estrategia de búsqueda por base de datos

Base de datos	Estrategia	Resultados
<i>Pubmed</i>	("bronchopulmonary dysplasia" OR "Dysplasia, Bronchopulmonary" OR "BDP") AND ("Vitamin A" OR "Retinol")	162
<i>Scopus</i>	TITLE-ABS-KEY ("bronchopulmonary dysplasia" OR "Dysplasia, Bronchopulmonary" OR "BDP") AND TITLE-ABS-KEY ("Vitamin A" OR "Retinol") AND TITLE-ABS-KEY ("Randomized Controlled Trial" OR "Randomised Controlled Trial" OR "Clinical Trials, Randomized" OR "Trials, Randomized Clinical" OR "Controlled Clinical Trials, Randomized" OR "controlled clinical trial" OR "clinical trial" )	196
<i>Web of Science</i>	("bronchopulmonary dysplasia" OR "Dysplasia, Bronchopulmonary" OR "BDP") AND ("Vitamin A" OR "Retinol")	149
<i>Embase</i>	lung dysplasia'/exp OR 'lung dysplasia' 'bronchopulmonary dysplasia'/exp 'retinol'/exp 'vitamin a'/exp 'randomized controlled trial'	61