



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Título en galego

Revisión sistemática da suplementación con vitamina A para a prevención da displasia broncopulmonar en neonatos grandes prematuros.

Título en castelán

Revisión sistemática de la suplementación con Vitamina A para la prevención de la displasia broncopulmonar en neonatos grandes prematuros.

Título en inglés

Systematic review of vitamin A supplementation for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates.

Autor/a: Alba Rodríguez Oramas.

Titor/a: Alejandro Ávila Álvarez.

Departamento: Pediatría.

Xuño, 2025

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	11
2.	JUSTIFICACIÓN	14
3.	OBJETIVOS	15
4.	METODOLOGÍA Y MATERIALES.....	16
4.1	Tipo de estudio.....	16
4.2	Estrategia de búsqueda.....	16
4.3	Criterios de selección	16
4.4	Diagrama del proceso de selección (bibliometría)	17
5.	RESULTADOS.....	18
5.1	Características y datos de los estudios incluidos.....	20
6.	DISCUSIÓN	25
7.	CONCLUSIONES	29
8.	BIBLIOGRAFÍA	30

LISTA DE TABLAS, FIGURAS Y GRÁFICOS

Tabla 1: Pregunta de investigación siguiendo el modelo PICO.	15
Tabla 2: Propiedades y datos de estudios incluidos.	24
Figura 1: Morfogénesis pulmonar humana. (1)	11
Figura 2: Radiografía de tórax de prematuro con DBP. (4)	12
Figura 3: Radiografía de tórax de prematuro con DBP. (4).....	12
Figura 4: Vías de administración.	20
Figura 5: Muestras de los estudios.	21
Figura 6: Mejoría clínica.	23

RESUMO

Introdución: A displasia broncopulmonar (DBP) é unha das complicacións máis frecuentes nos neonatos prematuros. Cos avances na atención neonatal, esta entidade mudou en concepto e etiopatoxénese. Non obstante, ata o 25 % dos neonatos con menos de 32 semanas de idade xestacional continúan a sufrir de trastorno límite da personalidade, polo que as medidas e estratexias preventivas son cada vez máis importantes. A vitamina A é unha forma de prevención posnatal que, aínda que foi investigada, segue sendo incerta e debatida en canto á súa eficacia e certeza na prevención desta lesión.

O obxectivo deste traballo é realizar unha revisión sistemática para avaliar a eficacia da suplementación con vitamina A na prevención da DBP en neonatos prematuros < 32 semanas, comparando a incidencia desta enfermidade pulmonar entre os neonatos que reciben dita suplementación e os que non.

Métodos: Realizouse unha revisión sistemática, seguindo os criterios das directrices PRISMA, de estudos que tratan a suplementación con vitamina A en neonatos prematuros en relación coa incidencia de displasia broncopulmonar.

Resultados: Esta revisión está composta por tres artigos axustados aos criterios de inclusión e exclusión impostos, estudos publicados entre 2004 e 2024, accesibles tanto en inglés como en español, sendo a poboación de recém nacidos moi prematuros (<32 semanas), tendo como resultado primario ou secundario a incidencia de displasia broncopulmonar e sendo ensaios clínicos, así como estudos observacionais de nenos e casos clínicos. Dous dos estudos incluídos demostraron unha melloría clínica como resultado primario, ademais dunha posible diminución na incidencia de displasia broncopulmonar. Todos os estudos incluídos demostraron un aumento nos niveis séricos desta suplementación na poboación do estudo.

Conclusións: O número de estudos e a información dispoñible son insuficientes para establecer evidencias claras do uso da vitamina A para reducir a incidencia da displasia broncopulmonar, polo que se necesitan máis estudos para chegar a unha conclusión clara.

Palabras clave: Displasia broncopulmonar e vitamina A.

RESUMEN

Introducción: La displasia broncopulmonar (DBP) es una de las complicaciones más frecuentes en el neonato prematuro. Con los avances en los cuidados neonatales esta entidad ha ido cambiando en concepto y etiopatogenia. Sin embargo, hasta un 25% de los neonatos de <32 semanas de edad gestacional continúan padeciendo DBP, por lo que cada vez cobra más importancia las medidas y estrategias de prevención. La Vitamina A es una forma de prevención postnatal que, aunque se haya investigado sobre ella, siguen existiendo dudas y debates sobre su eficacia y certeza con respecto a la prevención de esta lesión.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sistemática para evaluar la eficacia de la suplementación con vitamina A en la prevención de la DBP en neonatos prematuros < 32 semanas, comparando la incidencia de este trastorno pulmonar entre los neonatos que reciben dicha suplementación y aquellos que no la reciben.

Métodos: Se ha realizado una revisión sistemática, siguiendo los criterios de las guías PRISMA, de estudios que tratan sobre la suplementación con vitamina A en neonatos prematuros en relación con la incidencia de displasia broncopulmonar.

Resultados: Esta revisión está compuesta por tres artículos ajustados a los criterios de inclusión y exclusión impuestos, estudios publicados entre 2004 y 2024, accesibles tanto en inglés como en español, siendo la población a estudio grandes prematuros (<32 semanas), teniendo como resultado principal o secundario la incidencia de displasia broncopulmonar y tratándose de ensayos clínicos, así como estudios observacionales de chorotes y casos-clínicos. Dos de los estudios incluidos demostraron una mejoría clínica como resultado principal además de una posible disminución de la incidencia de displasia broncopulmonar. Todos los estudios incluidos demostraron un aumento sérico de esta suplementación en la población a estudio.

Conclusiones: El número de estudios, así como la información disponible es escasa para poder definir una clara evidencia sobre el uso de la vitamina A para reducir la incidencia de displasia broncopulmonar, necesitándose de esta manera más estudios para definir una clara conclusión.

Palabras clave: Displasia broncopulmonar y vitamina A.

ABSTRACT

Introduction: Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is one of the most common complications in premature newborns. Advances in neonatal care have changed the concept and etiopathogenesis of this condition. However, up to 25% of newborns <32 weeks' gestational age continue to suffer from BPD, making preventive measures and strategies increasingly important. Vitamin A is a form of postnatal prevention; although research has been conducted, doubts and debates remain regarding its efficacy and certainty in preventing this condition.

The objective of this study is to conduct a systematic review to evaluate the efficacy of vitamin A supplementation in preventing BPD in premature newborns <32 weeks, comparing the incidence of this lung disorder between newborns who receive such supplementation and those who do not.

Methods: A systematic review was conducted, following the criteria of the PRISMA guidelines, of studies dealing with vitamin A supplementation in premature neonates in relation to the incidence of bronchopulmonary dysplasia.

Results: This review is composed of three articles adjusted to the imposed inclusion and exclusion criteria, studies published between 2004 and 2024, accessible in both English and Spanish, being the study population very premature infants (<32 weeks), having as primary or secondary outcome the incidence of bronchopulmonary dysplasia and being clinical trials, as well as observational studies of children and clinical cases. Two of the included studies demonstrated a clinical improvement as a primary outcome in addition to a possible decrease in the incidence of bronchopulmonary dysplasia. All included studies demonstrated an increase in serum with this supplementation in the study population.

Conclusions: The number of studies and available information are insufficient to establish clear evidence for the use of vitamin A to reduce the incidence of bronchopulmonary dysplasia, so further studies are needed to reach a clear conclusion.

Key words: Bronchopulmonary dysplasia and vitamin A.

ABREVIATURAS

DPB = Displasia Broncopulmonar

VEGF = Factor de Crecimiento Endotelial Vascular

ECA = Ensayo Clínico Aleatorizado

RN = Recién Nacido

PEBN = Peso Extremadamente Bajo al Nacer

SVA = Suplementación con Vitamina A

1. INTRODUCCIÓN

La **Displasia Broncopulmonar (DBP)** es una enfermedad pulmonar crónica que afecta en gran proporción a los recién nacidos prematuros, siendo esta una de las complicaciones más frecuentes en este grupo poblacional. Su incidencia varía según el centro hospitalario y país, situándose entre el 11-50%. A medida que la edad gestacional y el peso al nacer disminuye, se eleva este porcentaje, siendo entonces inversamente proporcionales dichos factores. Con el paso del tiempo se han moldeado y adaptado tanto los cuidados neonatales como el uso de corticoesteroides prenatales, la utilización de dispositivos de soporte respiratorio efectivos y el tratamiento con diferentes sustancias, entre ellas surfactante, incrementando así el porcentaje de supervivencia en estos grandes prematuros y generando como consecuencia los cambios en concepto y características que este trastorno pulmonar ha sufrido en estos últimos años. (1), (2)

Actualmente su desarrollo es consecuencia de una combinación de procesos que suceden antes y después del nacimiento.

En cuanto a los procesos que suceden antes del nacimiento, la inmadurez del sistema respiratorio en este grupo de individuos es un dato clave para la aparición de este trastorno, existiendo en el eje cronológico de desarrollo pulmonar una interrupción o parón, concretamente en la fase canalicular y principios de la fase sacular (coincidiendo estas con la última etapa del embarazo), que explican esta falta de madurez. Se ven afectados procesos como la angiogénesis y la alveolización, etapas cruciales para el manejo del intercambio gaseoso. Se da por ello una importante insuficiencia respiratoria acompañada de una elevada tensión en este mismo sistema. Sin embargo, como ya mencionamos anteriormente, también están implicados en el desarrollo de esta enfermedad eventos o procesos post natales. Infecciones, el propio oxígeno, el uso de la ventilación mecánica (niveles de presión y volumen) o procesos inflamatorios son algunos ejemplos de causas tras el nacimiento del neonato prematuro. (1)(2)

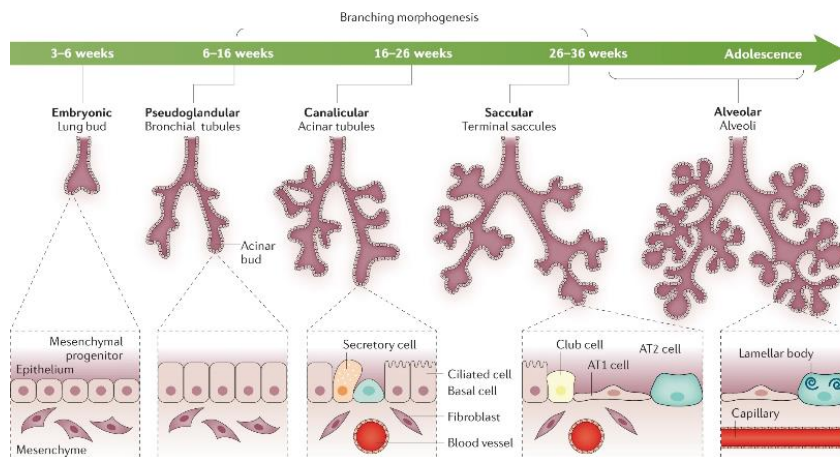
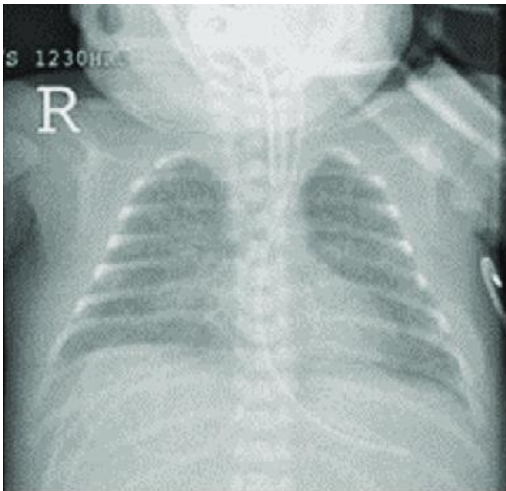


Figura 1: Morfogénesis pulmonar humana. (1)

Todo ello lleva a una clínica de insuficiencia respiratoria hipoxémica.

Podemos afirmar que la displasia broncopulmonar se diagnostica cuando existe un requerimiento de oxígeno suplementario mayor o igual a 28 días, utilizándose además esta regla para definir la propia enfermedad. También podemos optar por pruebas de laboratorio y de imagen. En estas últimas podríamos visualizar en un primer momento opacidades y cuanto más desarrollada esté la enfermedad, lesiones un tanto graves en el parénquima de ambos pulmones. (3)



Radiografía de tórax en prematuro, forma leve de la enfermedad

Figura 2: Radiografía de tórax de prematuro con DBP. (4)

Radiografía de tórax en prematuro en fase avanzada y severa de la enfermedad

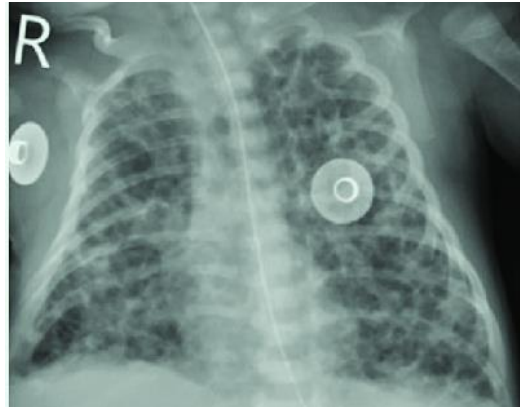


Figura 3: Radiografía de tórax de prematuro con DBP. (4)

El tratamiento de este trastorno pulmonar se basa en aliviar los síntomas, siendo específico e individualizado en cada neonato. Por ello, podemos destacar oxígeno, diuréticos, corticoides y broncodilatadores como los principales fármacos utilizados. La prevención desempeña una función clave e importante en esta enfermedad crónica. Es importante destacar en este apartado el uso de biomarcadores, permitiendo así la identificación temprana de los neonatos prematuros con alto riesgo de desarrollar DBP. Se investigan distintos tipos de biomarcadores: biomarcadores de la función endotelial y disfunción, factores de crecimiento y angiogénesis (VEGF), indicadores de estrés oxidativo y redox y biomarcadores inflamatorios e inmunológicos. Cada uno de ellos pueden detectarse en determinados fluidos (por ejemplo, plasma u orina) o incluso depender del momento de su medición. Aunque el desarrollo de biomarcadores parezca favorable aún deben seguir investigando esta forma de prevención tan compleja. (3), (1)

De esta manera podemos agrupar diferentes medidas o estrategias en función del momento en que se apliquen: Medidas prenatales o medidas postnatales.

En cuanto a las estrategias antes del nacimiento podemos destacar dos principalmente. Por un lado, el prevenir/evitar el parto prematuro y por otro lado la administración de corticoides antes del nacimiento. Es cierto que la primera medida a seguir es mucho más complicada de conseguir, pero aun así teniendo un buen control del embarazo y un precoz diagnóstico y tratamiento, en caso de existir alguna infección inesperada, disminuiría el porcentaje de probabilidad de nacimiento prematuro. Además, el uso de Vitamina C y E ha demostrado disminuir la incidencia de preeclampsia, por lo que a su vez también iría en descenso el porcentaje de neonatos prematuros. Respecto al uso de corticoides prenatales se ha registrado un incremento en el desarrollo del sistema respiratorio, restando así inmadurez pulmonar a la hora del nacimiento y la consecuente disminución de probabilidad de desarrollar DBP. (4)

En relación con las estrategias postnatales existen un mayor número en comparación con el grupo anteriormente mencionado. La administración de metilxantinas como la cafeína han demostrado un alto nivel de evidencia, ya que provocan un satisfactorio desarrollo neurosensorial, lo que reduce la necesidad de implementar ventilación mecánica invasiva en un periodo prolongado de tiempo. Destacamos también el uso de corticoides, ya que, al tener acción antiinflamatoria reducen el daño pulmonar que la enfermedad genera, siendo la administración de estos tardía y no temprana, aunque siguen investigando acerca de ello. Encontramos también medidas como la ventilación mecánica menos invasiva, uso de oxígeno a tiempo limitado, el tratamiento prudente de las maniobras de reanimación, etc. (4)(5)

Cabe destacar en este apartado el buen manejo nutricional en este periodo de vida neonatal, siendo una herramienta vital en la recuperación del prematuro. Es en este punto donde interviene la suplementación con Vitamina A, además de la administración temprana de surfactante. (4)

La **Vitamina A** es una sustancia liposoluble depositada en el hígado. Podemos encontrar esta suplementación en forma de Vitamina A preformada, conocida como retinilo o palmitato de retinilo, o en forma de provitamina A, conocida como betacaroteno. Esta vitamina contribuye al desarrollo y mantenimiento de dientes, tejidos óseos y blandos, membranas mucosas, etc. En cuanto al aparato respiratorio también desempeña un papel fundamental, pues acelera el crecimiento y producción de las células pulmonares, conservando así íntegro el epitelio de las vías respiratorias. También está implicada en

fortalecer la función inmunológica, ejercer de efecto antioxidante y promover la propulsar la reparación en caso de lesión pulmonar. Teniendo en cuenta que la transmisión de esta sustancia desde la madre al feto tiene lugar en el último periodo del embarazo, podemos afirmar que los neonatos prematuros nacen con un déficit de Vitamina A, debido a la falta de desarrollo intrauterino, nacen con menor nivel de esta sustancia tensoactiva, lo que implica gran tendencia al desarrollo de dificultad respiratoria entre otras sintomatologías representativas de la DBP. Considerando las funciones que desempeña dicha sustancia en el aparato respiratorio, este déficit podría conllevar a un mayor porcentaje de probabilidad para desarrollar una enfermedad pulmonar crónica. Esta técnica/estrategia está aún siendo investigada. (6)(7)(8)

Las vías de administración de Vitamina A suponen un claro debate a la hora de usar esta suplementación para la prevención de DBP, siendo la vía intramuscular la que genera mayor duda, ya que al tratarse de neonatos grandes prematuros podría suponer gran dificultad, tanto por la incomodidad en la práctica como por el riesgo de iatrogenia. Por lo que debemos de tener en cuenta la existencia de otras vías de administración para esta práctica (7) (8)

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente redactado y citado, además de la existencia de resultados contradictorios en la literatura, podemos concluir que no existe una clara evidencia en cuanto a la efectividad de la suplementación con vitamina A en neonatos prematuros para reducir la incidencia de DBP.

2. JUSTIFICACIÓN

La realización de una revisión sistemática actualizada tiene una gran importancia y peso hoy en día, tanto por la presencia de resultados divergentes en la investigación actual como por la vulnerabilidad del grupo a estudio, grandes prematuros.

El hecho de que la prevención con el uso de suplementación con Vitamina A sea eficaz proporcionaría una gran ventaja a la hora de lidiar con enfermedades crónicas del sistema respiratorio, como es la Displasia Broncopulmonar, además de verse incrementada tanto la calidad de vida próxima y futura tanto de los pacientes como de sus cuidadores.

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia de la suplementación con vitamina A en la prevención de la Displasia Broncopulmonar en neonatos prematuros < 32 semanas, comparando la incidencia de este trastorno pulmonar entre los neonatos que reciben dicha suplementación y aquellos que no la reciben.

Para definir el objetivo principal de nuestra revisión sistemática, elaboramos la pregunta de investigación siguiente modelo PICO:

P (Población)	Prematuros <32 semanas (grandes prematuros)
I (Intervención)	Vitamina A
C (Comparación)	No reciben suplementación con Vitamina A
O (Resultado)	Incidencia de displasia broncopulmonar

Tabla 1: Pregunta de investigación siguiendo el modelo PICO.

En neonatos grandes prematuros, ¿la suplementación con vitamina A, en comparación con el no uso de la misma, reduce la incidencia de displasia broncopulmonar?

4. METODOLOGÍA Y MATERIALES

4.1 Tipo de estudio

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura mediante la búsqueda de diversos estudios publicados relacionados con la incidencia de displasia broncopulmonar en grandes prematuros teniendo en cuenta la suplementación con vitamina A y la posible disminución de esta enfermedad pulmonar.

Para ello se ha tenido en cuenta los criterios de la guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) para el desarrollo de revisiones sistemáticas.

4.2 Estrategia de búsqueda

Con el objetivo de llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura y una vez planteada nuestra pregunta de investigación PICO procedemos a la selección de nuestras palabras claves: “Displasia Broncopulmonar” y “Vitamina A” se llevó a cabo una estrategia de búsqueda a través de la base de datos PubMed.

La estrategia de búsqueda ha sido la siguiente: ("Vitamin A"[Mesh]) AND "Bronchopulmonary Dysplasia"[Majr], donde podemos observar tanto el uso de términos de MeSH (Medical Subject Headings), donde destacamos un Major Topic (empleado para restringir los resultados a estudios donde ese término no solo aparece, sino que es uno de los enfoques principales del trabajo), como operadores booleanos. La búsqueda final se realizó en la web de Pubmed con fecha de 15 de diciembre de 2024.

Además, se ha llevado a cabo una búsqueda de estudios a partir de las bibliografías de las publicaciones primarias con el fin de ampliar nuestro campo de información e interés.

4.3 Criterios de selección

Dentro de los criterios de selección de nuestros estudios de referencia encontramos tanto criterios de inclusión como de exclusión, con la finalidad de especificar y encaminar nuestra búsqueda.

- Criterios de inclusión
 - Estudios publicados entre 2004 a 2024.
 - Estudios accesibles en inglés y/o español.
 - Población a estudio: grandes prematuros (<32 semanas).
 - Incidencia de displasia broncopulmonar como resultado principal o secundario
 - Estudios tipo ensayos clínicos y estudios observacionales de cohortes y casos-
controles.

- Criterios de exclusión
 - Estudios fuera del límite temporal impuesto.
 - Estudios en otro idioma.
 - Población con diferente edad.
 - Otro tipo de estudios, como por ejemplo revisiones sistemáticas.

4.4 Diagrama del proceso de selección (bibliometría)

→ Extracción de datos y síntesis

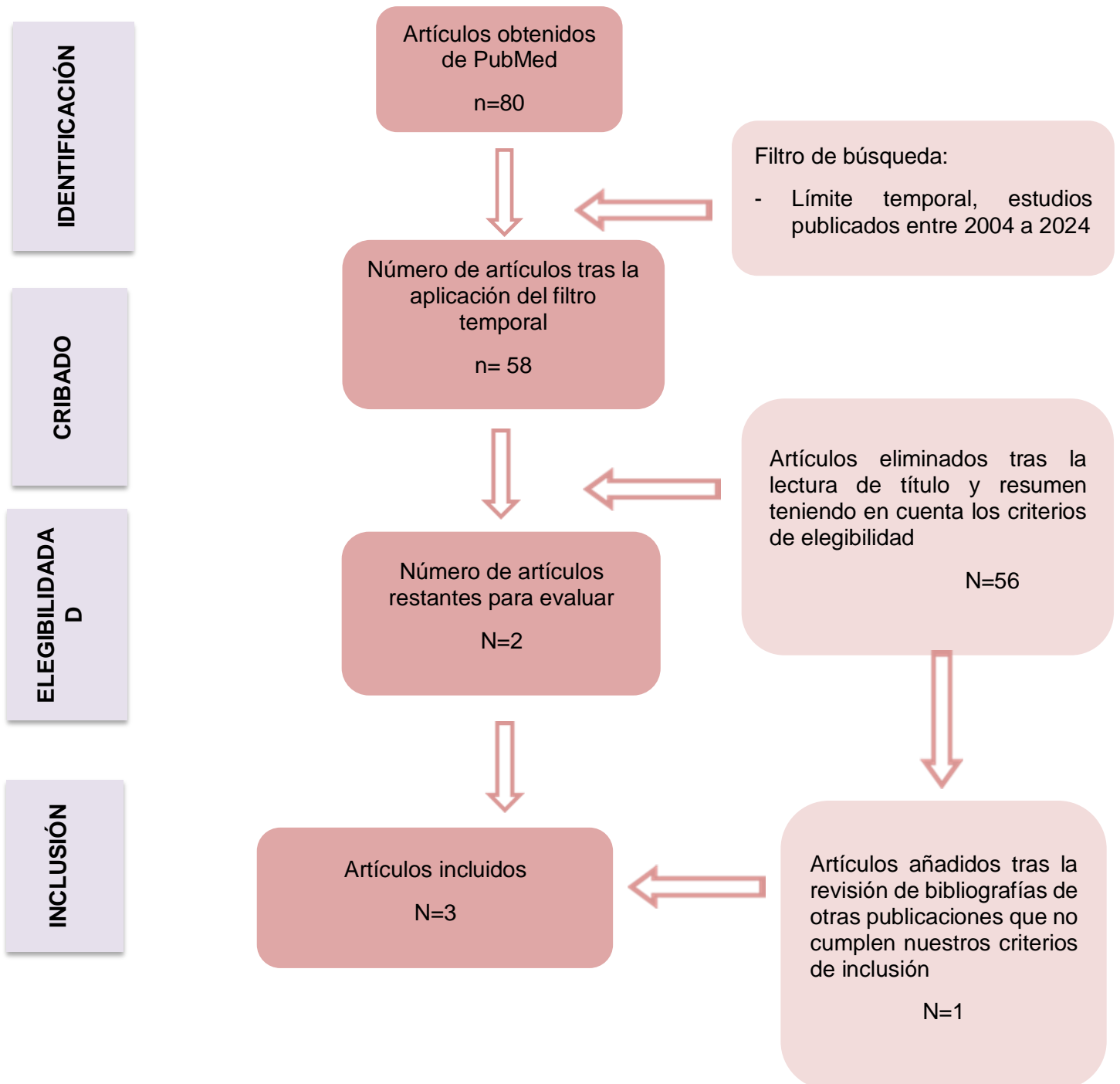
Una vez desarrollada y realizada la estrategia de búsqueda se procedió a seleccionar nuestros estudios en base a los anteriores criterios de inclusión y exclusión, además de la lectura tanto del título de estos como de sus resúmenes, verificando que sean adecuados para nuestra revisión sistemática y descartando también aquellos que por el contrario no cumplían nuestros requisitos.

→ Recogida de datos y análisis

Tras tener nuestras publicaciones a estudio elegidas extraemos de cada una de ellas los siguientes datos: Autor, año, país, diseño de estudio, muestra, objetivo, resultados y conclusiones. Todo ello podemos verlo reflejado en una tabla de elaboración propia en el próximo apartado del trabajo.

5. RESULTADOS

A continuación, se diseñó un diagrama de flujo para plasmar el procedimiento que se llevó a cabo para obtener nuestros resultados tras la búsqueda.



Podemos dividir este diagrama en diferentes secciones:

Identificación, cribado, elegibilidad e inclusión.

En la fase de identificación, donde empleamos nuestra estrategia de búsqueda en PubMed, recogemos un total de 80 artículos, de estos descartamos 22 tras aplicar un filtro de búsqueda basado en un límite temporal, donde limitamos el estudio a aquellos artículos publicados entre 2004 y 2025 (cribado), obteniendo un total de 58 artículos.

A continuación, en la etapa de elegibilidad, eliminamos 56 publicaciones tras la lectura de título y resumen teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad. Esto nos da un total de 2 artículos restantes para proceder a su evaluación.(9), (10).

Por último, tras haber analizado y revisado las bibliografías de algunos artículos que no cumplen nuestros criterios de inclusión hemos decidido añadir un artículo de más (11). Obtenemos entonces un total de 3 artículos incluidos en nuestro trabajo de fin de grado (inclusión). (9),(10), (11).

5.1 Características y datos de los estudios incluidos

En esta revisión sistemática se incluyeron finalmente tres estudios basados en la suplementación de vitamina A en neonatos prematuros con el fin de disminuir la incidencia de DBP siendo este su principal objetivo, además de estudiar la posible relación en la reducción de la necesidad de oxigenoterapia, así como la duración de la estancia hospitalaria.

Estos estudios fueron publicados entre los años 2014 y 2021, además de realizarse cada uno en distintos países, los cuales son: Australia, India y Tailandia.

El tipo de diseño es común en los tres artículos, ensayos clínicos aleatorizados (ECA), donde se llevó a cabo un modelo experimental valorando así el efecto de la suplementación con vitamina A y los resultados obtenidos. Es importante destacar algunas características que los diferencian entre sí, como las dosis empleadas o la vía de administración.



Figura 4: Vías de administración.

En el caso del estudio de Rakshasbhuvankar et al. (9), llevado a cabo en Australia se trata de un ECA, doble ciego y controlado con placebo, por lo que ni los investigadores ni los participantes sabían qué grupo era el que recibía Vitamina A y cuál placebo, aumentando de esta forma tanto la validez del estudio, así como un mayor control de sesgos que puedan llegar a influir. En cuando a la vía de administración, frecuencia y dosis se utilizó la forma oral enteral por sonda, con una dosis de 5000 UI/día hasta las 34 semanas de edad postmestrua.

Por otro lado, en el estudio de Basu et al. (11), ejecutado en India, el tipo de diseño es similar al estudio anterior, diferenciándose en la dosis y frecuencia de la administración

de vitamina A. Se llevó a cabo una pauta oral en forma de jarabe en días alternos durante 28 días y a dosis más elevadas (10.000 UI por dosis).

El tercer estudio incluido dirigido por Kiatchoosakun et al. (10) operado en Tailandia se trata también de un ECA. Con respecto a los dos ensayos anteriores tiene como diferencia que fue controlado mediante simulación, es decir el grupo control de este estudio no recibió un placebo real. Además, en lugar de utilizar la vía oral como método de administración, se decantaron por la vía intramuscular para inyectar la suplementación en una frecuencia de tres veces por semana durante un mes, con una dosis de 5000UI.

En cuanto a la muestra de los tres artículos incluidos también vemos diferencia sobre el número de neonatos que participaron, donde el mayor número de participantes lo gestionó el estudio dirigido por Basu et al. (11), con un total de 196 recién nacidos (RN), donde mitad de ellos recibieron vitamina A y la otra mitad de neonatos formaron el grupo control. El segundo estudio con mayor número de participantes es el ensayo autorizado por Rakshasbhuvankar et al. (9), donde observamos un total de 188 RN <28 semanas de gestación, donde a un 50% se le administró la suplementación, componiendo el resto de prematuros el grupo que recibió placebo. Por lo que el ensayo que menos prematuros tuvieron de participantes se trata del ensayo ejecutado por parte de Kiatchoosakun et al. (10) con un total de 80 RN siguiendo la misma metodología que el resto de los ensayos en cuando a la división de grupos al que le fue administrada la vitamina A y aquellos que forman el grupo control.

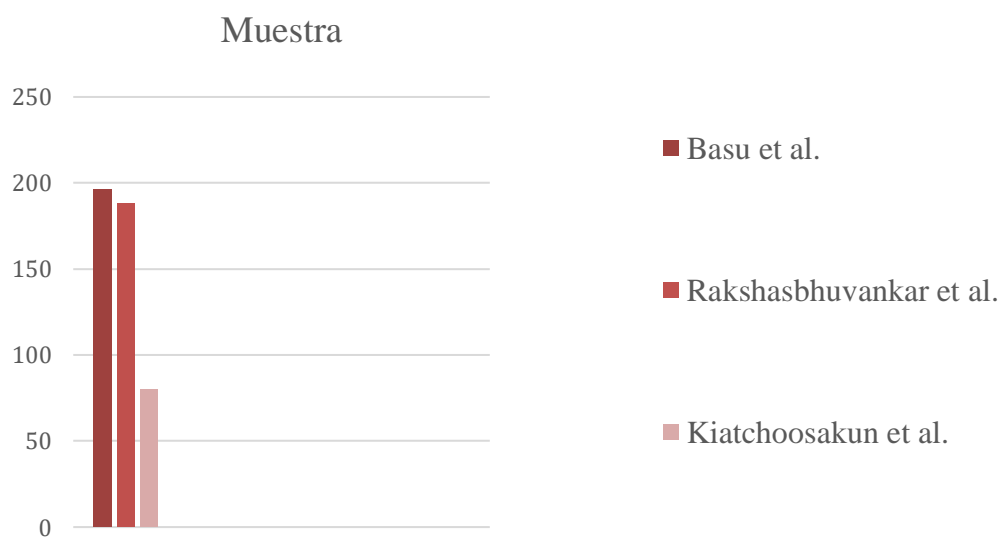


Figura 5: Muestras de los estudios.

Con respecto a los resultados obtenidos de los ensayos de cada estudio podemos englobar dos tipos de respuestas, siendo una ellas la reducción de la incidencia de DBP y, por otro lado, la ausencia de disminución en la incidencia de esta patología, además de englobar matices importantes como la tasa de mortalidad, la duración de la estancia hospitalaria, la necesidad de oxigenoterapia, así como la permanencia de la intubación.

Tanto el estudio de Basu et al. (11) como el de Kiatchoosakun et al. (10) alcanzaron tras los ensayos realizados resultados positivos. En este primer estudio observamos una reducción significativa de mortalidad en combinación con la necesidad de oxigenoterapia, además de un descenso importante en el uso de soporte respiratorio no invasivo, la duración de la estancia hospitalaria, junto con la caída significativa de sepsis tardía y ductus arterioso persistente. En relación con la segunda publicación englobada en estas respuestas positivas destacamos una menor incidencia de DBP en el grupo tratado (22.5% vs. 35%), aunque no estadísticamente. Nuevamente una bajada relevante en la duración de intubación, con una duración de intubación previa de 26.1 días y una permanencia tras el ensayo de 10.8 días, la oxigenoterapia pasó de 58.2 días a 29.8 días, así como la estancia hospitalaria disminuyó 26,4 días (61.9 vs. 88.3 días).

Por otro lado, en el estudio ensayado por Rakshashbuvankar et al. (9) no se observó una reducción significativa en la incidencia de DBP, no mostrándose diferencias notables en la severidad de DBP entre el grupo vitamina A y el grupo placebo. Tampoco alcanzaron caídas relevantes en cuanto a las tasas de DBP, mortalidad, uso de esteroides, duración de oxigenoterapia o ventilación mecánica. Asimismo, todos los ensayos que figuran en este trabajo demostraron un mayor nivel de retinol en plasma en los recién nacidos tras la administración de esta suplementación, dando entonces por hecho que la absorción de esta fue efectiva.

De los tres estudios incluidos en esta revisión sistemática, dos demostraron una menor incidencia de DBP al suplementar con Vitamina A (sin alcanzar significación estadística).

El estudio de Basu et al. (11) alcanzó una reducción significativa de mortalidad con relación a la necesidad de oxígeno a los 28 días, por lo que esto conlleva una posible disminución en la incidencia de DBP, sin embargo, aunque hubo un menor número de casos que desarrollaron dicha enfermedad a las 36 semanas tras recibir Vitamina A, la diferencia no fue lo suficientemente grande para poder contemplar esta relación causa-efecto efectiva.

El estudio dirigido por Kiatchoosakun et al. (10) mostró una menor incidencia de DBP, pero una vez más no llegó a alcanzar significación estadística.

Ambos estudios mencionados anteriormente consiguieron una mejoría en cuando a los resultados clínicos respiratorios.

El tercer estudio (Rakshashbuvankar et al. (9)), no concluyó una reducción en la incidencia ni en la severidad de DBP.

Todos los estudios incluidos indicaron un aumento de los niveles séricos de vitamina A en el grupo del ensayo que obtuvo dicha suplementación, independientemente de la vía de administración utilizada.

Mejoría clínica observada

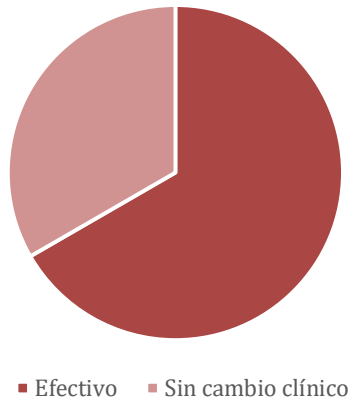


Figura 6: Mejoría clínica.

A continuación, se muestra una tabla donde se recogen las características claves de cada uno de los artículos incluidos en esta revisión sistemática, datos acerca de sus autores, año y país de publicación, diseño del estudio, muestra, objetivos y resultados / conclusiones.

AUTOR	AÑO	PAÍS	DISEÑO DE ESTUDIO	MUESTRA	OBJETIVO	RESULTADOS/ CONCLUSIONES
Rakshasbhuvankar AA, Simmer K, Patole SK, et al (9)	2021	Australia	ECA, doble ciego, controlado con placebo	RN <28 semanas de gestación	Comparar la vitamina A hidrosoluble enteral con el placebo para reducir la gravedad de la DBP	La suplementación con vitamina A hidrosoluble enteral mejora los niveles plasmáticos de retinol, pero no reduce la gravedad e incidencia de DBP, ni otros resultados clínicos
Sriparna Basu, Parul Khanna, Ragini Srivastata, Ashok Kumar (11)	2019	India	ECA, doble ciego, controlado con placebo	RN de peso extremadamente bajo al nacer (PEBN)	Investigar si la suplementación oral con Vitamina A reduce mortalidad y/o necesidad de oxígeno, así como la disminución de incidencia y gravedad de DBP y otras comorbilidades	La suplementación oral temprana con vitamina A mejora los resultados clínicos sin efectos adversos, así como una reducción de la mortalidad
Kiatchoosakun, Pakaphan; Jirapradittha, Junya; Panthongviriyakul, M Charnchai; Khampitak, Tueanjit; Yongvanit, Puangrat; Boonsiri, Patcharee (10)	2014	Tailandia	ECA, controlado mediante simulación	PEBN	Evaluar el efecto de la suplementación con vitamina A para la prevención de la displasia broncopulmonar en bebés prematuros de Tailandia con peso extremadamente bajo al nacer	Se redujo la evidencia bioquímica de deficiencia de vitamina A, reducción de la duración de la intubación, los días de terapia con oxígeno y la duración de la estancia hospitalaria. Menor incidencia de DBP

Tabla 2: Propiedades y datos de estudios incluidos.

6. DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática realizada para valorar el papel de la vitamina A en la prevención de la DBP, observamos que su uso puede asociarse a una menor incidencia de DBP y a otros beneficios clínicos.

En esta revisión sistemática realizada en 2024, la vitamina A demostró en dos de los estudios incluidos (Basu et al. (11); Kiatchoosakun et al. (10)) una mejora en los resultados clínicos de los recién nacidos que participaron en estos ensayos y que recibieron dicha suplementación. Además, se observó una disminución de días de tratamiento, estancia hospitalaria, así como una reducción de la mortalidad, observándose entonces, aunque sin conseguir parámetros estadísticos relevantes, una disminución de la incidencia de DBP. Por otro lado, en el tercer estudio incluido en este trabajo (Rakshashbuvankar et al. (9)), la vitamina A no demostró la gravedad ni incidencia de esta patología al someterse esta población a la suplementación de esta vitamina. Sin embargo, sí que aumentaron en los RN los niveles plasmáticos de retinol al suplementarse con ello.

Tailandia, India y Australia fueron los países donde se llevaron a cabo los ensayos de los estudios incluidos, ordenados cronológicamente según el año de publicación de mayor a menor antigüedad. El hecho de que los ensayos se hayan realizado en estos países tan diversos, pero a la vez con características algo similares hace que esta revisión tenga tanto ventajas como desventajas a la hora de discutir sobre ella. En cuando a las ventajas destacaríamos la gran diversidad poblacional, así como la existencia de sistemas sanitarios diferentes, siendo la India el país de los tres mencionados con una sanidad más limitada, aunque esta característica se presenta más bien como una desventaja. Otra desventaja que mencionar sería la posible problemática al comparar estos estudios con otros realizados en Europa, por factores genéticos que puedan llegar a influir.

En las publicaciones añadidas en esta revisión las muestras varían desde 80 hasta 196 participantes, siendo todos ellos prematuros con menos de 32 semanas de gestación, siendo esta última característica un dato que hace que la comparación entre estudios sea más apropiada. Un detalle importante que destacar son las diferencias en el tamaño muestral entre los tres artículos incluidos, ya que es un factor clave para tener en cuenta al interpretar los resultados. El ensayo del estudio llevado a cabo por Basu et al. (11) con un total de 196 neonatos tendrá una mayor potencia estadística, por lo que aumenta el hecho de que los resultados obtenidos no sean solo por el azar. Sin embargo, el ensayo de Kiatchoosakun et al. (10), presenta mayor probabilidad de error, al haber participado en el sólo 80 prematuros. Un elevado tamaño muestral de un ensayo puede reflejar no solo mayor precisión y potencia estadística, sino también una mejor calidad del plan a seguir además de la posibilidad de utilizar mejores recursos para realizarlo.

Dos de los estudios de esta revisión sistemática demostraron como la suplementación con vitamina A por un lado reducía tanto los días de tratamiento como de estancia hospitalaria de este grupo poblacional y, por otro lado, como se reflejaba en ellos una mejoría clínica. Es interesante ver como la suplementación con esta vitamina en distintas vías de administración mejoran los resultados clínicos de estos pacientes proporcionando una gran ventaja en la evolución clínica y mejoría de estos pequeños. Otro dato relevante es la disminución de días de exposición a oxígeno tras el uso de esta vitamina, tal y como se estudia en el ensayo realizado por Kiatchoosakun et al. (10), ya que, tal y como se mencionó en la introducción de esta revisión, este factor puede provocar el desarrollo en sí de DBP, creándose de esta manera un ciclo vicioso.

Se usaron diferentes vías de administración en estos estudios: vía oral enteral por sonda (Rakshashbuvankar et al. (9)), vía oral en forma de jarabe (Basu et al. (11)), y, por último, vía intramuscular (Kiatchoosakun et al.(10)). Al analizar los resultados que obtuvo cada estudio observamos que hubo uno de ellos donde ni se redujo la incidencia de la patología a tratar ni se vieron reflejados resultados clínicos a mejoría, siendo este el estudio llevado a cabo por Rakshashbuvankar et al. (9), el cual utilizó el formato oral enteral por sonda, por lo que existe la posibilidad de que esta vía de administración pueda influir en los resultados. Sin embargo, el estudio ejecutado por Basu et al. (11) usando la vía oral esta vez en forma de jarabe sí que tuvo una mejora en los resultados clínicos sin efectos adversos, así como una reducción de la mortalidad, por lo que no podemos definir una utilidad clara a la hora de administrar esta suplementación por vía oral ya que no se conoce con exactitud la relación entre esta vía de administración y su consiguiente efectividad. Por otro lado, en el estudio de Kiatchoosakun et al. (10) donde fue utilizada la vía intramuscular además de reducción de la duración de la intubación, los días de terapia con oxígeno y la duración de la estancia hospitalaria, se observó una menor incidencia de DBP (sin significación estadística), pero, a pesar de haber demostrado todas estas características positivas es importante tener en cuenta que esta vía de administración requiere un mayor control clínico además de ser incomodidad para el neonato, en comparación con las vías de administración utilizadas en los otros ensayos incluidos.

Al comparar los resultados y conclusiones de estos artículos entre sí y al no disponer de gran cantidad de ensayos (sólo tres estudios completaban los criterios de inclusión de esta revisión) no se puede certificar con seguridad la eficacia de esta vitamina para disminuir esta patología en este grupo poblacional. Si es cierto que a pesar de no alcanzar significación estadística uno de los tres estudios añadidos (Kiatchoosakun et al.(10)) demostró disminuir esta incidencia, teniendo este el menor tamaño muestral y a su vez, usando como vía de administración el formato intramuscular, por lo que existe controversia no solo entre la vía de administración y la efectividad, sino también con el tamaño muestral, todo ello dando como consecuencia la inseguridad a la hora de generalizar si esta suplementación reduce la incidencia. El estudio llevado a cabo por Basu et al. (11) presenta un punto a favor que podemos englobar en este apartado de la discusión, ya que, al haber demostrado resultados positivos tras la suplementación, reduciéndose además la mortalidad de los RN, este estudio comentó la posibilidad de reducir consecuentemente la incidencia de DBP, por lo que sería una gran ventaja para los recién nacidos prematuros al tratarse de administrar la vitamina A vía oral, siendo menos molesta para los pequeños. El hecho de no poder asegurar una disminución de la incidencia de DBP tras la suplementación de vitamina A con los resultados de las

publicaciones añadidas en esta revisión de debe en parte a las limitaciones encontradas durante la realización de esta, por lo que se comentará en otro apartado específico de esta discusión.

A pesar de no coincidir en país ni año de publicación, estos estudios tienen otras características comunes que hacen que esta revisión tenga un punto a favor a la hora de comparar los resultados de los ensayos de estos estudios. Los tres estudios añadidos a esta revisión se tratan de ECAs confirmando una ventaja a la hora de compararlos entre sí, sobre todo al conferir mayor evidencia y a su vez, una menor probabilidad de sesgo. Por otro lado, la condición de incluir estudios donde la muestra son recién nacidos prematuros de < 32 semanas de gestación y al cumplir todos los estudios añadidos este criterio hace que este trabajo tenga un mayor nivel de validez, así como relevancia clínica. Cabe señalar un dato importante que tienen en común los resultados de todas las publicaciones añadidas. Tras suplementar a este grupo poblacional con vitamina A, se observó en todos los ensayos un aumento sérico de esta vitamina, por lo que podemos tener en cuenta que sí se produjo una buena absorción del suplemento, aunque a posteriori no se alcanzaran los resultados esperados relacionados con la incidencia de DBP.

Una vez impuestos los criterios de inclusión y al realizar el diagrama de flujo se descartaron gran cantidad de artículos al no cumplir estos requisitos, pero a pesar de ello es importante destacar algunos y de esta manera comparar con los añadidos en esta revisión sistemática, concretamente dos revisiones sistemáticas realizadas una de ellas por Rojas Gutiérrez. J en Perú (12) y otra llevada a cabo por Darlow et al. (13), además de una revisión bibliográfica realizada en EE. UU (14). Teniendo en cuenta que estas tres publicaciones tienen como objetivo evaluar la eficacia de la vitamina A en neonatos para disminuir la incidencia de DBP, entre otros objetivos, concluyen cada una de estas revisiones lo siguiente:

La primera revisión fue realizada en Perú por Rojas Gutiérrez. J en 2023 teniendo como conclusión que “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”. (12)

En segundo lugar, destacamos una revisión sistemática llevada a cabo por Darlow et al. en 2007 cuya conclusión fue: “Se ha demostrado que la administración de suplementos de vitamina A a lactantes de muy bajo peso al nacer reduce el riesgo de muerte o la necesidad de oxígeno al mes de vida, así como la necesidad de oxígeno entre los supervivientes a las 36 semanas de edad postmenstrual. Sin embargo, este último resultado sólo se observa en lactantes con un peso al nacer inferior a 1.000 g”(13)

Finalmente, la revisión narrativa ejecutada por Gawronski y Gawronski en 2016 y publicada en EE. UU destacó lo siguiente: “Las primeras evaluaciones prospectivas a gran escala han mostrado claramente que la SVA (suplementación con vitamina A) reduce la incidencia de la DBP o la muerte. Sin embargo, los cambios en las definiciones de DBP y la implantación de estrategias de ventilación no invasiva limitan la aplicación de los primeros estudios”(14)

Todos estos estudios tienen la misma conclusión, hoy en día no existe un nivel claro de evidencia para asegurar que la suplementación con vitamina A sea eficaz para reducir la incidencia de displasia broncopulmonar en neonatos, demostrando a su vez ventajas en

los resultados clínicos al igual que se observó en dos de los estudios incluidos en esta revisión (Basu et al. (11) y Kiatchoosakun et al. (10)), mientras que el estudio realizado por Rojas Gutiérrez. J en 2023 reflejó algo similar al estudio de Rakshasbhuvankar et al. (9), ya que, además de concluir que esta suplementación no reduce la incidencia de DBP tampoco se demostró ninguna mejoría clínicamente hablando. Se debe tener en cuenta que el tamaño muestral de estos estudios no incluidos no es similar a los añadidos en esta revisión sistemática, siendo mucho más elevado y, por ende, manejando una mayor evidencia estadística. A esta diferencia le sumaríamos los países donde se llevaron a cabo, así como el año de publicación de estos, siendo el más actual el estudio por parte de Rojas Gutiérrez. J (12).

Al comparar publicaciones previas a esta revisión sistemática nos confiere la ventaja de contextualizar los resultados de este trabajo al ser comparados con los de estas revisiones previas, además de aportar validez a los ya añadidos.

Esta revisión sistemática tiene como principal limitación la reducida cantidad de ensayos clínicos basados en el tema principal, generando de esta manera un gran obstáculo a la hora de elaborar una respuesta clara y concisa a nuestra pregunta PICO. Por otro lado, al no presentar los estudios añadidos un tamaño muestral muy grande esto nos obstaculiza a la hora de conferirle a este trabajo validez estadística, así como representatividad externa.

Por todo lo anteriormente mencionado en esta discusión y haciendo hincapié en la falta de información, así como de publicaciones basadas en la incidencia de DBP y su relación con la suplementación de vitamina A en este grupo poblacional, resulta necesaria la continuidad del estudio sobre este tema, teniendo como finalidad la concreción de la utilidad de esta vitamina, ya que si así fuera le podría proporcionar un futuro mejor para estos pacientes tan vulnerables.

7. CONCLUSIONES

- La suplementación con vitamina A ha demostrado una mejoría clínica en algunos estudios, pero en cuanto a la disminución de la incidencia de DBP no existe una clara evidencia.
- La diversidad geográfica de los estudios incluidos aporta una gran ventaja a esta revisión, pero a su vez una limitación a la hora de expandir esta publicación a otras regiones.
- El tamaño muestral, así como las diferentes vías de administración utilizadas influyen en gran medida a la hora de investigar sobre esta suplementación, siendo un tamaño muestral elevado el que da mayor validez y tanto la vía intramuscular como la oral en forma de jarabe las que confieren mayor utilidad.
- Se demostró en todos los estudios un aumento sérico de dicha suplementación tras su uso, confirmando de esta manera la correcta absorción de vitamina A.
- La falta de ensayos clínicos, así como de información sobre DBP y su relación con la vitamina A han limitado en gran medida la realización de esta revisión, por lo que son necesarios más estudios sobre este tema a estudio.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. Vol. 5, Nature Reviews Disease Primers. Nature Publishing Group; 2019.
2. Soria RM. Displasia broncopulmonar: bases fisiopatológicas para la planificación del cuidado. Rev Enferm Neonatal. 2020 Dec;34:17–36.
3. Pérez G, Navarro M, Andrés A. El prematuro con enfermedad pulmonar crónica/displasia broncopulmonar: Seguimiento. Vol. 9, Anales de Pediatría Continuada. 2011. p. 89–97.
4. Bancalari A. Estrategias de Prevención y Tratamiento en Displasia Broncopulmonar. Vol. 80, Rev Chil Pediatr. 2009.
5. Gómez Santos E T del pino MGMJMSJMMBMND. Vox Paediatrica. 2022. p. 67–76 Actualización en displasia broncopulmonar. Revisión de la literatura y propuesta de un protocolo para su prevención y manejo.
6. National Library of Medicine (US). Vitamina A. MedlinePlus. 2020 Aug;
7. Rojas Gutiérrez JE. Eficacia de la Vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros: revisión sistemática y meta-análisis [Internet]. Trujillo-Perú; 2023 Jul. Available from: <https://orcid.org/0000-0001-9134->
8. Huang L, Zhu D, Pang G. The effects of early vitamin A supplementation on the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: a systematic review and meta-analysis. Vol. 10, Translational Pediatrics. AME Publishing Company; 2021. p. 3218–29.
9. 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).
10. Kiatchoosakun P, Jirapradittha J, Panthongviriyakul C, Khampitak T, Yongvanit P, Boonsiri P. Vitamin A Supplementation for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Very-Low-Birth-Weight Premature Thai Infants: A Randomized Trial. Vol. 97, J Med Assoc Thai. 2014.
11. Basu S, Khanna P, Srivastava R, Kumar A. Oral vitamin A supplementation in very low birth weight neonates: a randomized controlled trial. Eur J Pediatr. 2019 Aug 1;178(8):1255–65.
12. Rojas Gutiérrez. J. Eficacia de la vitamina A en la prevención de displasia broncopulmonar en neonatos prematuros: revisión sistemática y meta-análisis. [Internet]. Perú; 2023 Jul. Available from: <https://orcid.org/0000-0001-9134->
13. 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. John Wiley and Sons Ltd; 2007.

14. Gawronski O, & GKM. Vitamin A Therapy. USA; 2016.