

# Factores nutricionales en la retinopatía del prematuro

## *Nutritional factors on retinopathy of prematurity*

Dra. Patricia Mena Nannig<sup>a</sup> y Dra. Marcela Díaz Carnot<sup>b</sup>

### RESUMEN

La retinopatía del prematuro es una de las complicaciones de la prematuridad, numerosos factores influyen en la prevalencia y la gravedad de este cuadro. Se revisan aspectos nutricionales y de crecimiento que se han asociado a mayor o menor incidencia y gravedad de la retinopatía. Esta información puede permitir una mejor predicción del riesgo de retinopatía y un manejo clínico que contribuya a minimizar el daño visual. **Palabras clave:** retinopatía, prematuro, IGF-1, DHA, vitamina E, inositol, leche materna.

### SUMMARY

Retinopathy of prematurity is a complication affecting very low birth weight infants; it is produced by numerous factors. We review nutritional and growth aspects associated with larger or lesser incidence and severity of retinopathy. This information would allow a better prediction of risk and, a clinical management to minimize visual damage.

**Key words:** retinopathy, preterm, IGF-1, DHA, vitamin E, inositol, breast milk.

### INTRODUCCIÓN

La retinopatía del prematuro (RDP) es una alteración del desarrollo vascular de la retina, asociada al uso de oxígeno con concentraciones arteriales inadecuadamente altas.<sup>1</sup> Es una de las principales causas de ceguera en la infancia. La incidencia es variable, mayor a menor peso y edad gestacional al nacer. Se ha observado menor incidencia y gravedad en los últimos años en países desarrollados, cifras de alrededor de 25% para menores de 1500 g o de 32 semanas se describen en Chile, Argentina y Brasil.<sup>2-5</sup> En países en vías de desarrollo se describe una mayor RDP en niños con mayor peso y edad gestacional que en países desarrollados.<sup>6</sup> Además de la oxigenoterapia y la prematuridad, se han descrito factores nutricionales y de crecimiento cuyo manejo puede contribuir a prevenir el desarrollo y las complicaciones, por lo que se realiza una revisión sobre estos aspectos.

### DESARROLLO VASCULAR DE LA RETINA

Un primer proceso de vasculogénesis se desarrolla a partir de las 12 semanas, con la extensión desde la arteria hialoidea de las células precursoras vasculares hacia la periferia de la retina, con células mesenquimáticas que forman cordones que a las 20 semanas aparecen como vasos capilares con glóbulos rojos. Células precursoras de astrocitos también migran desde el nervio óptico a la periferia de la retina entre las 12 y 26 semanas de edad gestacional.<sup>7</sup>

El segundo mecanismo es la angiogénesis que se inicia a las 17-18 semanas y genera los vasos perifoveales, los periféricos, el plexo profundo, el sistema capilar y los vasos radiales peripapilares. Al formarse los nuevos vasos, se degrada la matriz extracelular de los vasos previamente formados. La angiogénesis es estimulada por la relativa hipoxia fisiológica de la retina a través de un factor vasoactivo local: el factor inducible por hipoxia 1 alfa. Cuando existe suficiente oxígeno para el metabolismo normal de la retina, la proliferación vascular disminuye, ya que el factor inducible por hipoxia 1 alfa es oxidado rápidamente por hidrolasas. Este factor activa numerosos genes, entre otros, el del factor de crecimiento del endotelio vascular y de la eritropoyetina.<sup>8</sup>

### PATOGENIA DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

Con el nacimiento prematuro, la hiperoxia del ambiente extrauterino y la pérdida de factores derivados de la madre alteran la angiogénesis, que se presenta en dos fases: una vaso-obliterante y otra vaso-proliferativa. En la vaso-obliterante, la hiperoxia relativa

- a. Profesora Asociada Adjunta, Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile. Servicio de Recién Nacidos. CA Dr. Sótero del Río.
- b. Servicio de Recién Nacidos. CA Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

*Correspondencia:*  
Dra. Patricia Mena Nannig:  
pmenanani@gmail.com

*Conflicto de intereses:*  
Ninguno que declarar.

Recibido: 14-6-10  
Aceptado: 7-10-10

produce detención del crecimiento de los vasos, constricción y retracción de éstos.

En la vaso-proliferativa, o fase 2, zonas de la retina insuficientemente irrigadas estimulan la proliferación de vasos después de las 32 semanas; y, en la conjunción de retina vascularizada y avascularizada se produce un crecimiento aberrante de vasos. Estos pueden regresar o avanzar con posibilidad de desprender la retina.<sup>9</sup>

Múltiples factores, no totalmente aclarados, influyen en esta evolución. Recientemente se han destacado los factores genéticos.<sup>10</sup>

*El factor de crecimiento vascular endotelial* (sigla en inglés: VEGF) es el principal regulador de la angiogénesis en la retina. Durante la angiogénesis, aumenta por estímulo del factor inducible por hipoxia, respondiendo a la concentración de oxígeno; con hiperoxia, disminuye la señal angiogénica y permite la retracción de los vasos sanguíneos por apoptosis de las células endoteliales. La administración exógena de VEGF impediría la fase de obliteración en RDP.<sup>8</sup>

La inhibición del VEGF con anticuerpos monoclonales, hiperoxia, trombospondina1, y factor de crecimiento derivado de plaquetas se ha usado para disminuir la angiogénesis en la fase 2. También las beta-integrinas y alfa-defensinas pueden tener un rol inhibitorio. La terapia génica con un anti-VEGF se ha probado sólo experimentalmente.<sup>8</sup>

Mantener niveles de oxemia limitados con saturación menor de 93% durante el período de obliteración disminuye la incidencia de retinopatía.<sup>11-13</sup> Amplias fluctuaciones en las concentraciones de oxígeno sanguíneo aumentan la gravedad de la RDP.<sup>14</sup> En la segunda fase de proliferación, un aporte mayor de oxígeno, con saturaciones mayores de 95%, puede reducir el riesgo de retinopatía complicada, pero aumenta el riesgo de cuadros respiratorios.<sup>15</sup>

#### FACTORES NUTRICIONALES Y NUTRIENTES ASOCIADOS A RIESGO Y GRAVEDAD DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO

Los diversos factores y nutrientes que se han asociado al riesgo de retinopatía, están también íntimamente relacionados. (Tabla 1)

**Factor de crecimiento insulino-símil de tipo 1 (sigla en inglés: IGF-1):** Es parte de una familia de polipéptidos implicados en el crecimiento fetal y neonatal. La insulina, la hormona de crecimiento y factores nutricionales estimulan su liberación

y actividad, la que es regulada a nivel de tejidos e intracelularmente por proteínas transportadoras.<sup>16,17</sup> El nacimiento prematuro produce disminución del traspaso transplacentario de IGF-1. La reducción de IGF-1 suprime la vía de activación de VEGF mediada por proteínquinasa activada por mitógenos y otras proteínquinasas, lo que se requiere para la supervivencia y proliferación de la célula endotelial.<sup>9,18</sup> Menores niveles de IGF-1 en la fase aguda aumentan el riesgo de avascularización de la retina al no expresarse la facilitación de la acción de VEGF.<sup>19</sup>

Pacientes con retinopatía más grave tienen menores concentraciones de IGF-1.<sup>20</sup> La producción de niveles adecuados de IGF-1 en el prematuro podría prevenir el desarrollo de la retinopatía.<sup>21</sup> El uso precoz de aminoácidos en la nutrición parenteral y el uso de insulina frente a la hiperglucemia, favorecen la expresión de IGF-1.<sup>22</sup>

Concentraciones séricas de IGF-1 menores de 30 ng/ml y el incremento de peso en el primer mes postnatal permiten predecir el riesgo de RDP con un 90-100% de sensibilidad, aunque con una baja especificidad.<sup>23,24</sup> Villegas-Becerril presenta una fórmula basada en los niveles séricos de IGF-1 y VEGF para evaluar el riesgo de RDP.<sup>25</sup> Estas determinaciones permitirían reducir el número de evaluaciones de fondo de ojo y aplicar medidas preventivas o reductoras al grupo de alto riesgo, como aporte de altas dosis de vitamina E, analizado más adelante.

El suplemento de IGF-1 a nivel experimental, con dieta hipocalórica produce mayor aumento de peso por mejor utilización y menor catabolismo proteico.<sup>26</sup> Su aporte enteral a prematuros sólo ha documentado modificación significativa de la permeabilidad intestinal, en un estudio para evaluar antropometría.<sup>27</sup>

**Incremento de peso postnatal:** La evolución nutricional postnatal depende del manejo clínico, aporte de nutrientes parenteral y enteral, patología postnatal y complicaciones. El crecimiento es menor a menor edad gestacional y peso, y a mayor morbilidad.<sup>28,29</sup>

El incremento de peso en las primeras 6 semanas se ha sugerido para identificar riesgo de presentar RDP. Este seguimiento (Winrop), anticipa riesgo de retinopatía en varias semanas, al clasificar a los prematuros en pacientes: sin riesgo, de bajo riesgo y de alto riesgo; con una sensibilidad de un 100% y una especificidad que oscila en 35-54%.<sup>30,31</sup> El análisis de peso permite predecir, a las 3 1/2 semanas de vida, riesgo de

RDP que requerirá tratamiento alrededor de 9 semanas después.<sup>23,30-32</sup> Un mal incremento de peso, con bajos niveles de IGF-1 es un mayor riesgo de retinopatía.

**Ser pequeño para edad gestacional:** La RDP muestra mayor incidencia y gravedad en los pequeños para edad gestacional (PEG) entre las 26 y 32 semanas.<sup>33</sup> Aun si este grupo tiene un buen crecimiento postnatal, la incidencia es mayor que en los adecuados para edad gestacional (AEG).<sup>34</sup> Si la población comparada es seleccionada por peso de nacimiento no se observa mayor riesgo en los pequeños para edad gestacional.<sup>35</sup> Los prematuros menores de 30 semanas PEG tienen mayor morbilidad que los de peso adecuado de igual edad gestacional, están más graves y tienen mayores requerimientos de oxígeno.<sup>36,37</sup>

La restricción del crecimiento intrauterino de los PEG está determinada por la hipoxia, la restricción de nutrientes y cambios endocrinológicos, con bajos niveles de IGF-1.<sup>32</sup> También se ha documentado en ellos un menor diámetro del nervio óptico y menor área neuronal rim, que representa la masa axonal en la cabeza del nervio óptico y se correlaciona con el recuento histológico de nervios retinianos. Estas disminuciones son más marcadas a menor peso para la edad gestacional y a menor crecimiento postnatal precoz.<sup>38</sup>

**Eritropoyetina:** La eritropoyetina es parte del desarrollo normal del ojo, con niveles 6 veces más altos en el vítreo que en el plasma, diferencia menor a mayor edad gestacional. Es regulada por el factor inducible por hipoxia y se deprime en condiciones de hiperoxia.

En la fase proliferativa de la RDP, la administración exógena puede ser perjudicial.<sup>8</sup>

El uso de eritropoyetina recombinante humana para la anemia del prematuro mostró un aumento del riesgo y de la gravedad de la retinopatía.<sup>39</sup> Experimentalmente, el papel de la eritropoyetina depende de la fase de la retinopatía: es protector en la fase uno, pero exacerba la neovascularización en la fase proliferativa.<sup>40</sup> Clínicamente, existen datos de mayor riesgo con el uso precoz y otros de mayor gravedad con el empleo tardío.<sup>39</sup>

Las concentraciones de eritropoyetina y de el VEGF en el vítreo son mayores en la retinopatía más grave.<sup>41</sup> La concentración de eritropoyetina es 20 veces mayor que en suero, por lo que esta eritropoyetina se produciría en la misma retina. Como fuera de la disminución de las transfusiones, no se observaron beneficios clínicos, el empleo de eritropoyetina se ha reducido significativamente.<sup>42</sup> El potencial uso de eritropoyetina como neuroprotector durante la fase vaso-obliterativa no tendría un rol adverso en la retina.<sup>8</sup>

**Vitamina E:** Se trata de un gran antioxidante con un importante papel en la activación de ciertas enzimas, en el tráfico intracelular de moléculas y vesículas, y en la expresión génica para ciertas proteínas, pero su acción específica en la retinopatía no se ha aclarado.<sup>43</sup>

Varios estudios en la década de 1980 sobre suplemento de vitamina E coinciden en que habría un efecto protector sobre la incidencia y la gravedad.<sup>44-47</sup> Fue necesario usar dosis farmacológicas de vitamina E, con niveles séricos suprafisiológicos. Pero aumentó significativamente la incidencia de sepsis y de enterocolitis necrozante en los grupos tratados, ya que se afectan los mecanismos de defensa antiinfecciosa.<sup>48</sup> El metaanálisis publicado por Raju muestra un 52% de reducción de la

TABLA 1. Aspectos nutricionales y metabólicos en la retinopatía del prematuro

**Aumentan el riesgo**

- Restricción del crecimiento intrauterino
- Escaso crecimiento en las primeras 4 semanas postnatales
- Bajos niveles de IGF-1
- Uso de eritropoyetina
- Hiperglucemia

**Disminuyen el riesgo**

- Suplemento de inositol
- Suplemento de vitamina E
- Suplemento de ácido decosaheptaenoico (?)
- Alimentación con leche materna

retinopatía de grado 3 con enfermedad plus, sin claros efectos adversos, por lo que sugieren nuevos trabajos que incluyan, en especial, a los menores de 1000 g, que tienen mayor riesgo.<sup>49</sup>

El riesgo de infección determinó que el suplemento de vitamina E se excluyera de las posibles medidas preventivas de la RDP, pero su uso en pacientes con retinopatía grave permitiría una mejor evolución, sin aumentar el riesgo de infección en prematuros que ya tienen mayor edad gestacional.<sup>50</sup>

**Inositol:** Es un alcohol azúcar (hexahidroxiclohexano) presente en la leche materna, en cantidades variables, en mayor concentración que en las fórmulas.<sup>51</sup> En 1992, en un estudio de administración endovenosa en los primeros 7 días para disminuir la membrana hialina, se observó una espectacular reducción de la incidencia y la gravedad de la retinopatía.<sup>52</sup> El inositol no fue incluido en la práctica clínica por la disponibilidad de surfactante. Posteriormente, fórmulas lácteas con cantidades 10 veces más altas de inositol, muestran disminución de la gravedad de la RDP.<sup>53</sup> Fórmulas con concentraciones menores no lo muestran.<sup>54</sup> El papel del inositol en el desarrollo de la retina se desconoce pero su efecto puede estar mediado por la formación de la fosfatidilinositol 3 quinasa, enzima intracelular de la cascada de fosforilación, activada por el factor de crecimiento vascular endotelial, de compleja participación en la RDP. No se ha comunicado que el inositol pueda prevenir la fase inicial de vasoconstricción o que pueda bloquear la estimulación de VEGF en la segunda fase de proliferación.<sup>55</sup>

**Ácido docosahexaenoico (sigla en inglés: DHA):** Es un ácido graso de la serie omega-3, derivado del ácido alfa linoléico, con 22 carbonos y 6 dobles enlaces. Ejerce una acción fundamental en la fisiología de las membranas celulares, especialmente en la retina y el cerebro.<sup>56</sup> El DHA proveniente de la madre ha sido estudiado en un modelo en ratón de patología retiniana. En la fase obliterativa, una dieta experimental con un 2% de omega-3 protege el ámbito neuronal y vascular, con supresión de citoquinas y factor estimulador del factor de necrosis tumoral secretados por la microglia y los macrófagos.<sup>9</sup> El aumento de las concentraciones de omega-3 en los tejidos disminuye el área avascular por estímulo de la vascularización, lo cual disminuye el estímulo hipóxico de neovascularización. Parte del efecto protector parece mediado por la disminución del factor de

necrosis tumoral.<sup>57</sup> Otros factores que protegen de la vasoobliteración derivados de omega-3 son la neuroprotectina D1 y las resolvinas D1 y E1.<sup>8</sup>

Los omega-3 tienen el potencial de afectar los eicosanoides derivados del ácido araquidónico, que están implicados en la neovascularización anormal, la permeabilidad vascular y la inflamación. El ácido eicosapentaenoico deprime el VEGF a nivel de la transcripción nuclear. Los ácidos grasos omega-3 de cadena larga actúan protegiendo la estructura vascular y neural de la retina del daño isquémico, de la luz, oxígeno, daño inflamatorio y de la edad.<sup>58</sup>

Hasta el momento, el efecto del DHA sólo se ha demostrado en modelos *in vitro* y en patologías retinianas como la retinitis pigmentosa, pero el uso precoz, endovenoso, de mezclas de omega 3 puede ser promisorio.<sup>59</sup>

Factores de inflamación perinatal que influyen en el desarrollo de la retinopatía pueden ser neutralizados por un apropiado equilibrio de omega-6 y omega-3 en la nutrición parenteral.<sup>60,61</sup> En niños de menos de 29 semanas, la corioamnionitis prenatal y la reacción inflamatoria crónica aumentan posteriormente el riesgo de presentar RDP,<sup>60</sup> como también ciertos marcadores inflamatorios postnatales.<sup>61</sup> Asimismo, la incidencia de sepsis precoz se ha asociado a mayor riesgo de RDP.<sup>62</sup>

Las nuevas mezclas de lípidos parenterales, con DHA, ya aprobadas para su uso en pediatría, pueden tener algún efecto en la evolución de la retinopatía, por su efecto protector en las neuronas y astroglias, también existentes en la retina.<sup>58</sup> El DHA en las fórmulas infantiles para prematuros no mostró diferencias en la incidencia de retinopatía, pero se trató de prematuros sanos y no extremos, de manera que la incidencia observada fue muy baja.<sup>63</sup> Recientemente se han documentado mayores requerimientos de DHA para el prematuro extremo.<sup>64</sup> Está por demostrarse si existe un efecto sobre la RDP con esos mayores suplementos.

**Lactancia:** En el año 2001 se describió una incidencia de RDP en prematuros alimentados con leche materna de 41%, comparado con 63,5% en los alimentados con fórmula. La gravedad fue más intensa a mayor alimentación con fórmula, pero no fue significativa.<sup>65</sup> Con regresión logística, el tipo de alimentación fue un factor predictor independiente de retinopatía, con una razón de probabilidades de 0,46, con ajustes por peso, Apgar, raza y oxigenoterapia. Ningún niño con lactancia exclusiva requirió tratamiento para su retinopatía.<sup>65</sup>

También se informa menor incidencia de desprendimiento de retina a mayor leche materna recibida en menores de 1000 g de peso al nacer.<sup>66</sup>

En un análisis *post-hoc*, presentado en Baltimore el año 2009, en prematuros con suplemento de lactoferrina para reducir la infección, se halló que los niños con lactancia materna exclusiva presentan una incidencia de RDP de 3,5%, con enfermedad umbral del 1,3%, y con fórmula exclusiva de 15,8% con 12% de enfermedad umbral. La incidencia y la gravedad de la retinopatía se asociaron inversamente a la cantidad de leche materna recibida.<sup>67</sup>

¿Cuáles son los mecanismos? Se ha documentado IGF-1 y VEGF en la leche materna, y en mayor concentración en la leche de madre de pretérmino que de término.<sup>68</sup> El aporte enteral de IGF-1 a prematuros ha modificado la permeabilidad intestinal.<sup>27</sup> El inositol y el DHA también se hallan en la leche materna. Probablemente éstos y otros factores biológicos de la leche materna se suman para conferir protección en la incidencia y gravedad de la RDP.<sup>68</sup>

## CONCLUSIONES

Las siguientes prácticas clínicas nutricionales deben considerarse para disminuir el riesgo de retinopatía del prematuro:

- Un aporte adecuado de proteínas y energía en forma precoz.
- El manejo pronto de la hiperglucemia con insulina.
- Maximizar el uso de leche materna.
- Usar fórmulas con suplemento adecuado de DHA y estar atento a la posibilidad de emplear lípidos parenterales con DHA.
- Realizar un riguroso seguimiento del prematuro de bajo peso para edad gestacional o con mal incremento en las primeras 6 semanas de vida.
- Considerar el uso de fórmulas con mayor concentración de inositol o agregarlo en la nutrición parenteral.
- Considerar la posibilidad de estudiar la administración suplementaria de vitamina E en casos con retinopatía en evolución.

Desde el punto de vista de manejo clínico general, mantener la saturación de oxígeno por debajo del 93% hasta las 34 semanas, en todo prematuro dependiente de oxígeno, es fundamental para disminuir el riesgo de retinopatía. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tasman W, Patz A, Mc Namara JA, Kaiser RS, et al. Retinopathy of prematurity: the life of a lifetime disease. *Am J Ophthalmol* 2006; 141(1):167-174.

2. Hoogerwerf A, Schalijs-Delfos NE, van Schooneveld MJ, Termote JUM. Incidence of retinopathy of prematurity over the last decade in the central netherlands. *Neonatology* 2010; 98(2):137-142.
3. Fortes Filho JB, Eckert GU, Valiatti FB, da Costa MC, et al. Prevalence of retinopathy of prematurity: an institutional cross-sectional study of preterm infants in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2009; 26(3):216-20.
4. Lomuto C, Galina L, Brussa M, Quiroga A, et al. Epidemiología de la retinopatía del prematuro en servicios públicos de la Argentina durante 2008. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108(1):24-30.
5. Chile. Ministerio de Salud. Subsecretaría de Redes Asistenciales. Análisis epidemiológico de los recién nacidos con menos de 32 semanas de edad gestacional. Sistema Nacional de Salud de Chile. Quinquenio 2000-2004. [Consultado: 8 de octubre de 2010]. Disponible en: <http://www.prematuros.cl/webmarzo08/InformeRN.pdf>.
6. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, Quinn G, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: Implications for screening programs. *Pediatrics* 2005; 115(5):e518-e525.
7. Zhang SX, Ma JX. Ocular neovascularization: Implications of endogenous angiogenic inhibitors and potential therapy. *Prog Ret Eye Res* 2006-2007; 26(1):1-37.
8. Qazi Y, Maddula S, Ambati BK. Mediators of ocular angiogenesis. *J Genet* 2009; 88(4):495-515.
9. Heidary G, Vanderveen D, Smith LE. Retinopathy of prematurity: current concepts in molecular pathogenesis. *Semin Ophthalmol* 2009; 24(2):77-81.
10. Vannay A, Dunai G, Banyasz I, Szabó M, et al. Association of genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor and risk for proliferative retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2005; 57(3):396-8.
11. Chow LC, Wright KW, Sola A, CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics* 2003; 111(2):339-345.
12. Sears J, Pietz J, Sonnie C, Dolcini D, Hoppe G. A change in oxygen supplementation can decrease the incidence of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009; 116(3):513-518.
13. Tokuhiro Y, Yoshida T, Nakabayashi Y, Nakauchi S, et al. Reduced oxygen protocol decreases the incidence of threshold retinopathy of prematurity in infants of <33 weeks gestation. *Pediatr Int* 2009; 51(6):804-806.
14. McColm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: Relevance to clinical ROP. *Mol Vis* 2004; 10:512-520.
15. The STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental therapeutic oxygen for prethreshold retinopathy of prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105(2):295-310.
16. Engström E, Niklasson A, Wikland KA, Ewald U, Hellström A. The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-I among preterm infants. *Pediatr Res* 2005; 57(4):605-610.
17. Underwood LE, Thissen JP, Lemozy S, Ketelslegers JM, Clemmons DR. Hormonal and nutritional regulation of IGF-I and its binding proteins. *Horm Res* 1994; 42(4-5):145-51.
18. Smith LE, Shen W, Perruzzi C, Soker S, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med* 1999; 5(12):1390-5.
19. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, Engstrom E, et al. Low IGF-I

- suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(10):5804-8.
20. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14(Suppl A):140-144.
  21. Chen J, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 2007; 10(2):133-40.
  22. Beardsall K, Ogilvy-Stuart AL, Frystyk J, Chen JW, et al. Early elective insulin therapy can reduce hyperglycemia and increase insulin-like growth factor-I levels in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2007; 151(6):611-7,617.e1.
  23. Löfqvist C, Hansen Pupp I, Andersson E, Holm K, et al. Validation of a new retinopathy of prematurity screening method monitoring longitudinal postnatal weight and insulinlike growth factor I. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(5):622-627.
  24. Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico JL, Blanco-Teijeiro MJ, Fraga-Bermúdez JM. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2010; 99(4):519-525.
  25. Villegas-Becerril E, González-Fernández R, Perula-Torres L, Gallardo-Galera JM. Igf-I, Vegf y Bfgf, como factores pronósticos de la aparición de la retinopatía de la prematuridad. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81(11):641-646.
  26. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Niklasson A, et al. New insights into the development of retinopathy of prematurity-importance of early weight gain. *Acta Paediatr* 2010; 99(4):502-508.
  27. Corpeleijn WE, van Vliet I, de Gast-Bakker DA, Van der Schoors SR, et al. Effect of enteral IGF-1 supplementation on feeding tolerance, growth, and gut permeability in enterally fed premature neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 2008; 46(2):184-190.
  28. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999; 104(2 Pt1):280-289.
  29. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AS. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonat* 2004; 89(5):F428-30.
  30. Hellström A, Hard AL, Engström E, Niklasson A, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: New, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics* 2009; 123(4):e638-e645.
  31. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, et al. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(12):1711-1718.
  32. Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, Procianny RS. Weight gain measured at 6 weeks after birth as a predictor for severe retinopathy of prematurity: study with 317 very low birth weight preterm babies. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247(6):831-836.
  33. Dhaliwal CA, Fleck BW, Wright E, Graham C, McIntosh N. Retinopathy of prematurity in small-for-gestational age infants compared with those of appropriate size for gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonat* 2009; 94(3):F193-F195.
  34. Allegaert K, Vanhole C, Casteels I, Naulaers G, et al. Perinatal growth characteristics and associated risk of developing threshold retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2003; 7(1):34-7.
  35. Fortes Filho JB, Valiatti FB, Eckert GU, Costa MC, et al. Is being small for gestational age a risk factor for retinopathy of prematurity? A study with 345 very low birth weight preterm infants. *J Pediatr (Rio J)* 2009; 85(1):48-54.
  36. Gortner L, Wauer RR, Stock GJ, Reiter HL et al. Neonatal outcome in small for gestational age infants: do they really better? *J Perinat Med* 1999; 27(6):484-9.
  37. Bardin C, Zerkowicz P, Papageorgiou A. Outcome of small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age infants born before 27 weeks of gestation. *Pediatrics* 1997; 100(2):E4.
  38. Wikstrand MH, Härd AL, Niklasson A, Hellström A. Birth weight deviation and early postnatal growth are related to optic nerve morphology at school age in children born preterm. *Pediatr Res* 2010; 67(3):325-329.
  39. Suk KK, Dunbar Ja, Liu A, Daher NS et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: A multiple regression model. *J AAPOS* 2008; 12(3):233-238.
  40. Chen J, Smith LE. A double-edged sword: Erythropoietin eyed in retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 2008; 12(3):221-222.
  41. Sato T, Kusaka S, Shimojo H, Fujikado T. Vitreous levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009; 116(9):159-1603.
  42. Von Kohorn I, Ehrenkranz RA. Anemia in the preterm infant: erythropoietin versus erythrocyte transfusion-it's not that simple. *Clin Perinatol* 2009; 36(1):111-23.
  43. Brigelius-Flohé R. Vitamin E: The shrew waiting to be tamed. *Free Radic Biol Med* 2009; 46:543-554.
  44. Hittner HM, Godio LB, Rudolph AJ, Adams JM, et al. Retrolental fibroplasia: efficacy of vitamin E in a double-blind clinical study of preterm infants. *N Engl J Med* 1981; 305(23):1365-71.
  45. Finer NN, Schindler RE, Grant G, Hill GB, Peters K. Effect of intramuscular vitamin E on frequency and severity of retrolental fibroplasias. A controlled trial. *Lancet* 1982; 1(8281):1087-91.
  46. Puklin JE, Simon RM, Ehrenkranz RA. Influence on retrolental fibroplasia of intramuscular vitamin E administration during respiratory distress syndrome. *Ophthalmology* 1982; 89(2):96-102.
  47. Phelps DL, Rosenbaum AL, Isenberg S J, Leake RD, Dorey FJ. Tocopherol efficacy and safety for preventing retinopathy of prematurity; a randomized, controlled, double-masked trial. *Pediatrics* 1987; 79(4):489-500.
  48. Johnson L, Quinn GE, Abbasi S, Otis C, et al. Effect of sustained pharmacologic vitamin E levels on incidence and severity of retinopathy of prematurity: a controlled clinical trial. *J Pediatr* 1989; 114(5):827-38.
  49. Raju TN, Langenberg P, Bhutani V, Quinn GE. Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: A reappraisal of published trials. *J Pediatr* 1997; 131(6):844-50.
  50. Johnson L, Quinn GE, Abbasi S, Gerdes J, et al. Severe retinopathy of prematurity in infants with birth weights less than 1250 grams: Incidence and outcome of treatment with pharmacologic serum levels of vitamin E in addition to cryotherapy from 1985 to 1991. *J Pediatr* 1995; 127(4):632-9.
  51. Pereira GR, Baker L, Egler J, Corcoran L, Chiavacci R. Serum myoinositol concentrations in premature infants fed human milk, formula for infants, and parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1990; 51(4):589-93.
  52. Hallman M, Bry K, Hoppu K, Lappi M, Pohjavuori M. Inositol supplementation in premature infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326(19):1233-9.
  53. Friedman C, McVey J, Borne MJ, James M, et al. Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity: a prospective study. *J Pediatr Ophthalmol Strab* 2000; 37:79-86.
  54. Carver JD, Stromquist CI, Benford VJ, Minervini G, et al. Postnatal inositol levels in preterm infants. *J Perinatol* 1997; 17(5):389-392.
  55. Holub BJ. The nutritional importance of inositol and the phosphoinositides. *N Engl J Med* 1992; 326(19):1285-1286.
  56. Uauy R, Mena P. Lipids and neurodevelopment. *Nutr Rev* 2001; 59(8 Pt 2):S34-9.

57. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, et al. Increased dietary intake of omega-3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med* 2007; 13(7):868-73.
58. SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24(1):87-138.
59. Shimazawa M, Nakajima Y, Mashima Y, Hara H. Docosahexaenoic acid (DHA) has neuroprotective effects against oxidative stress in retinal ganglion cells. *Brain Res* 2009; 1251:269-275.
60. Dammann O, Brinkhaus MJ, Bartels DB, Dördelmann M, et al. Immaturity, perinatal inflammation, and retinopathy of prematurity: A multi-hit hypothesis. *Early Hum Dev* 2009; 85(5):325-9.
61. Sood BG, Madan A, Saha S, Schendel D, et al. Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2010; 67(4):394-400.
62. Klinger G, Levy I, Sirota L, Boyko V, et al. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2010; 125(4):e736-e740.
63. O'Connor D, Hall R, Adamkin D, Auestad N, et al. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: A prospective randomized control trial. *Pediatrics* 2001; 108(2):359-371.
64. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, Collins CT, et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301(2):175-182.
65. Hylander MA, Strobino DM, Pezzullo JC, Dhanireddy R. Association of human milk feedings with a reduction in retinopathy of prematurity among very low birthweight infants. *J Perinatol* 2001; 21(6):356-362.
66. Okamoto T, Shirai M, Kokubo M, Takahashi S, et al. Human milk reduces the risk of retinal detachment in extremely low-birthweight infants. *Pediatrics Int* 2007; 49(6):894-897.
67. Manzoni P, Lista G, Messner H, Cattani S, et al. Fresh maternal milk feeding prevents retinopathy of prematurity: data from two multicenter, randomized, placebo-controlled trials in preterm VLBW Neonates in NICU. Resumen del Congreso PAS 2009, Baltimore 2155.2.
68. Schack-Nielsen L, Michaelsen K. Advances in our understanding of the biology of human milk and its effects on the offspring. *J Nutr* 2007; 137(2):503S-510S.

*Dicen que el dinero lo da todo. No es verdad.  
Se puede comprar alimento, pero no el apetito; medicinas, pero no la salud;  
un lecho cómodo, pero no el sueño; conocimientos, pero no la inteligencia;  
apariencias, pero no el bienestar; diversión, pero no el placer; conocidos, pero no la amistad;  
sirvientes, pero no fidelidad; cabellos canos, pero no el honor; días tranquilos, pero no la paz;  
Con dinero se puede comprar la cáscara de todo, pero no el grano.  
Eso no lo da el dinero.*

Arne Garborg