



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Influencia del tipo de lípidos de la nutrición parenteral sobre la retinopatía de la prematuridad

M^a José Cabañas Poy

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

**INFLUENCIA DEL TIPO DE LÍPIDOS DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL SOBRE LA
RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD**

M^a José Cabañas Poy

2022

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORAT RECERCA, DESENVOLUPAMENT I CONTROL DE
MEDICAMENTS

**INFLUENCIA DEL TIPO DE LÍPIDOS DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL SOBRE LA
RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD**

Memòria presentada per M^a José Cabañas Poy per optar al títol de doctor per la
Universitat de Barcelona

Directors:

Dr. José Bruno Montoro Ronsano

Dr. Félix Castillo Salinas

Doctoranda:

M^a José Cabañas Poy

Tutor:

Dr. José M^a Suñé Negre

M^a JOSÉ CABAÑAS POY

2022

A la meva família

AGRADECIMIENTOS

En primer lloc, el meu agraïment als directors de tesi, Bruno Montoro i Félix Castillo, que amb la seva ajuda han fet possible aquesta tesi. Tots dos són grans professionals en les seves respectives àrees. Gràcies Bruno per la teva visió analítica en el tractament estadístic i en la interpretació dels resultats: has fet fàcil el que per mi era complicat. Gràcies Félix per ser tan docent: saps trasmetre com ningú la fragilitat del nounat prematur i la necessitat d'una atenció integral.

A Josep Maria Suñé per la seva gran professionalitat, l'assessorament i la revisió d'aquesta tesi.

A M^a Queralt Gorgas, Cap de Servei de Farmàcia, pel seu suport i ànims per dur a terme aquest projecte.

Una menció especial a Concha Barroso, la persona que va creure en mi, que em va trasmetre els valors de la professió i em va ensenyar què és l'atenció farmacèutica pediàtrica. La seva manera de treballar és el model que m'acompanya sempre.

A les meves companyes de la Farmàcia Maternoinfantil amb les que he format un equip molt cohesionat i amb les que he compartit tants moments de professió i d'amistat.

A Nieves Martín, per la seva revisió i temps dedicats a millorar aquesta tesi. Admiro profundament la passió que posa cada dia en la cura dels ulls dels més menuts.

De manera molt destacada, un agraïment a la meva família. A Mario, el millor company en aquest camí que recorrem junts, que sempre està al meu costat i m'anima a afrontar nous reptes i que sense el seu suport no hagués estat possible presentar aquesta tesi. A les meves filles, Clara i Delia, el regal més gran que m'ha fet i que em farà la vida i el que més estimo: que aquesta tesi sigui un exemple que tot esforç a la fi té la seva recompensa. Als meus pares que m'han ensenyat el sentit de la responsabilitat i del compromís i m'han trasmés tot l'amor i carinyo i que gràcies al seu sacrifici ara sóc qui sóc. I a la meva germana, que viu lluny, però que sempre la sento a prop.

APORTACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS DOCTORAL

Esta tesis doctoral consta de las siguientes publicaciones:

Comunicación a congreso:

- **Cabañas Poy MJ**, Clemente Bautista S, Martín Begué N, Castillo Salinas F, Montoro Ronsano B, Gorgas Torner MQ. *Retinopatía del prematuro y ganancia de peso postnatal*. 65 Congreso de la SEFH. 20-22 Octubre 2020. Congreso virtual (España).

En el anexo 9.6 se adjunta la comunicación en formato póster y el correspondiente certificado

Artículo:

- **Cabañas Poy MJ**, Montoro Ronsano B, Castillo Salinas F, Martín Begué N, Clemente Bautista S, Gorgas Torner MQ. *Association between postnatal weight gain and need for treatment in retinopathy of prematurity*. *J Mater Fetal Neonatal Med* 2021. 2021 Jun 22;1-5.doi:10.1080/14767058.2021.1940937. Factor de impacto (2020): 2,398.

Este artículo se adjunta en el anexo 9.7.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La retinopatía de la prematuridad (*Retinopathy of prematurity, ROP*) es una vitreoretinopatía proliferativa que afecta a los recién nacidos prematuros y es una de las principales causas de ceguera infantil. El ácido docosahexanoico (DHA) es un ácido graso poliinsaturado de cadena larga de la serie omega 3 necesario para el desarrollo de la retina. El aporte de DHA a través de los lípidos de la nutrición parenteral puede modificar el curso de la ROP y reducir su morbilidad. Los lípidos basados en aceite de pescado contienen DHA.

OBJETIVOS. El objetivo principal fue comparar el efecto de dos emulsiones de lípidos de la nutrición parenteral, una basada en aceite de oliva (Clinoleic®) y la otra basada en aceite de pescado (SMOFlipid®), sobre la incidencia de ROP y la ROP con necesidad de tratamiento.

Los objetivos secundarios fueron comparar el efecto de estas dos emulsiones sobre la ganancia de peso postnatal en las primeras 6 semanas de vida y sobre las siguientes comorbilidades neonatales: duración de la nutrición parenteral, necesidad de oxigenoterapia, necesidad de transfusiones de sangre, alteraciones de la glucemia, sepsis, enterocolitis necrotizante, colestasis, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular de grado ≥ 2 , enfermedad de la membrana hialina y necesidad de surfactante, ductus arterioso persistente (DAP), necesidad de tratamiento del DAP, duración de la estancia hospitalaria y exitus.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio analítico, retrospectivo, observacional y unicéntrico realizado en el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona entre los meses de abril del 2.015 y diciembre del 2.018. Los criterios de inclusión fueron: neonatos prematuros de menos de 31 semanas de edad gestacional (EG), peso al nacimiento inferior a 1.251 g, nacidos en el Hospital Universitario Vall d'Hebron e ingresados en el Servicio de Neonatología y con nutrición parenteral con un mismo tipo de lípidos durante su estancia hospitalaria. Los datos biodemográficos, obstétricos, analíticos, terapéuticos y clínicos fueron recopilados de la historia clínica de los pacientes. Los datos referentes a la nutrición parenteral se extrajeron de la base de datos de prescripción y preparación de las nutriciones parenterales del Servicio de Farmacia.

RESULTADOS. Ciento ochenta pacientes cumplían todos los criterios de inclusión, 90 recibieron la nutrición parenteral con Clinoleic® (abril 2.015 - marzo 2.017) y otros 90 recibieron la nutrición parenteral con SMOFlipid® (junio 2.017 - diciembre 2.018). La incidencia de ROP (40% en grupo Clinoleic®, 41% en SMOFlipid®, $p=0,88$) y necesidad de tratamiento de la ROP (4% en Clinoleic® y 10% en SMOFlipid®, $p=0,152$) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento. En las subpoblaciones de EG <27 semanas, EG 27-29 semanas y EG >29 semanas, tampoco hubo diferencias entre los dos grupos de tratamiento. Respecto a la ganancia de peso en las primeras 6 semanas de vida y resto de parámetros de morbilidad del prematuro, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento.

CONCLUSIONES. Los lípidos de la nutrición parenteral basados en aceite de pescado, SMOFlipid®, no protegen del desarrollo de ROP ni a la necesidad de tratamiento frente a los lípidos basados en aceite de oliva, Clinoleic®, en prematuros de EG <31 semanas y peso al nacimiento <1.251 g. Este efecto protector tampoco aparece en ninguno de los subgrupos de prematuros por EG. No se demuestra superioridad de SMOFlipid® frente a Clinoleic® en la ganancia de peso semanal en las primeras 6 semanas de vida ni en las comorbilidades neonatales.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Retinopathy of prematurity (ROP) is a proliferative vitreoretinopathy that affects preterm infants and is one of the leading causes of childhood blindness. Docosahexaenoic acid (DHA) is a long-chain polyunsaturated fatty acid of the omega 3 series, necessary for the development of the retina. The supply of DHA through the lipids of parenteral nutrition can modify the course of ROP and reduce its morbidity. Fish oil-based lipids contain DHA.

OBJECTIVES. The main objective was to compare the effect of two parenteral nutrition lipid emulsions—one based on olive oil (Clinoleic®) and the other based on fish oil (SMOFlipid®)—on the incidence of ROP and ROP with need of treatment.

The secondary objectives were to compare the effect of these two emulsions on postnatal weight gain in the first 6 weeks of life and on the following neonatal comorbidities: duration of parenteral nutrition; need for oxygen therapy; need for blood transfusions; changes in blood glucose; sepsis; necrotizing enterocolitis; cholestasis; bronchopulmonary dysplasia; intraventricular hemorrhage grade ≥ 2 ; hyaline membrane disease and need for surfactant, patent ductus arteriosus (PDA); need for PDA treatment; length of hospital stay; and death.

MATERIALS AND METHODS. An analytical, retrospective, observational and single-center study was carried out at the Vall d'Hebron University Hospital in Barcelona between April 2015 and December 2018. The inclusion criteria were: premature infants less than 31 weeks of gestational age (GA), birth weight less than 1,251 g, born at the Vall d'Hebron University Hospital and admitted to the Neonatology Service and with parenteral nutrition with a same type of lipids during their hospital stay. Biodemographic, obstetric, analytical, therapeutic and clinical data were collected from the clinical history of the patients. The data referring to parenteral nutrition were extracted from the Pharmacy Service parenteral nutrition prescription and preparation database.

RESULTS. One hundred and eighty patients met all the inclusion criteria, 90 received parenteral nutrition with Clinoleic® (April 2015 - March 2017) and another 90 received parenteral nutrition with SMOFlipid® (June 2017 - December 2018). The incidence of ROP (40% in the Clinoleic® group, 41% in the SMOFlipid® group, $p=0.88$) and the ROP with need of treatment (4% in the Clinoleic® group and 10% in the SMOFlipid® group, $p=0.152$) did not show statistically significant differences between the two treatment groups. In the GA <27 weeks, GA 27-29 weeks, and GA >29 weeks subpopulations, there were also no differences between the two treatment groups. Regarding weight gain in the first 6 weeks of life and other morbidity parameters for premature infants, no statistically significant differences were observed between the two treatment groups.

CONCLUSIONS. Parenteral nutrition lipids based on fish oil, SMOFlipid®, do not protect from the development of ROP or the need for treatment compared to lipids based on olive oil, Clinoleic®, in premature infants with GA <31 weeks and weight at birth <1,251 g. This protective effect also does not appear in any of the subgroups of preterm infants by GA. No superiority of SMOFlipid® versus Clinoleic® is demonstrated in weekly weight gain in the first 6 weeks of life or in neonatal comorbidities.

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Términos para los neonatos prematuros según las semanas de gestación (1)	2
Tabla 2. Términos para los prematuros según el peso al nacimiento (1)	2
Tabla 3. Evolución del número de partos en España en los últimos 11 años	4
Tabla 4. Evolución del número de nacimientos en España en los últimos 11 años por tiempo de gestación	6
Tabla 5. Evolución en porcentaje de los nacimientos prematuros en España en los últimos 11 años	7
Tabla 6. Principales AG de importancia nutricional (73)	28
Tabla 7. Tipos de lípidos comercializados en España con las concentraciones de omega 3 y DHA (73)	35
Tabla 8. Estudios observacionales, ensayos clínicos, metanálisis y revisiones sistemáticas sobre la influencia del tipo de lípidos de la nutrición parenteral sobre la	51
Tabla 9. Criterios de inclusión y exclusión	73
Tabla 10. Parámetros de evaluación	74
Tabla 11. Datos biodemográficos, obstétricos y analíticos de la población de estudio y de los subgrupos por EG	82
Tabla 12. Datos de ROP de la población de estudio	84
Tabla 13. Evolución de peso semanal de la población de estudio	85
Tabla 14. Datos clínicos de la población de estudio	86
Tabla 15. Datos biodemográficos, obstétricos y analíticos de los dos grupos de tratamiento	89
Tabla 16. Incidencia de ROP, distribución por estadios y necesidad de tratamiento de la ROP para los dos grupos de tratamiento	90
Tabla 17. Ganancia de peso semanal de los dos grupos de tratamiento	91
Tabla 18. Resultados clínicos de los dos grupos de tratamiento	92
Tabla 19. Datos biodemográficos, obstétricos y analíticos de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG <27 semanas	94

Tabla 20. Incidencia de ROP, distribución por estadios y necesidad de tratamiento de la ROP para los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG <27 semanas	95
Tabla 21. Ganancia de peso semanal de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG <27 semanas	96
Tabla 22. Resultados clínicos de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG <27 semanas	98
Tabla 23. Datos biodemográficos, obstétricos y analíticos de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG 27-29 semanas	100
Tabla 24. Incidencia de ROP, distribución por estadios y necesidad de tratamiento de la ROP para los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG 27-29 semanas	101
Tabla 25. Ganancia de peso semanal de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG 27-29 semanas	102
Tabla 26. Resultados clínicos de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG 27-29 semanas	104
Tabla 27. Datos biodemográficos, obstétricos y analíticos de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG >29 semanas	106
Tabla 28. Incidencia de ROP, distribución por estadios y necesidad de tratamiento de la ROP para los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG >29 semanas	107
Tabla 29. Ganancia de peso semanal de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG >29 semanas	108
Tabla 30. Resultados clínicos de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG >29 semanas	109
Tabla 31. Estudios comparativos entre diferentes tipos de lípidos y su influencia sobre la ROP y ROP con necesidad de tratamiento	121
Tabla 32. Incidencia de ROP en la población de EG <28 semanas y estimación	129
Tabla 33. Incidencia de necesidad de tratamiento en la población estudiada y estimación	130
Tabla 34. ESTADÍSTICA. Descripción de la población y de las subpoblaciones por EG	179
Tabla 35. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar las subpoblaciones según la EG	189
Tabla 36. ESTADÍSTICA. Descripción de las poblaciones según el tipo de lípidos	192

Tabla 37. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar las poblaciones según el tipo de lípidos	197
Tabla 38. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG <27 semanas según el tipo de lípidos	201
Tabla 39. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar la subpoblación de EG <27 semanas según el tipo de lípidos	209
Tabla 40. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG 27-29 semanas según el tipo de lípidos	212
Tabla 41. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar la subpoblación de EG 27-29 semanas según el tipo de lípidos	220
Tabla 42. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG >29 semanas según el tipo de lípidos	223
Tabla 43. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar la subpoblación de EG >29 semanas según el tipo de lípidos	231

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Evolución del número de partos en España en los últimos 11 años.....	5
Figura 2. Progresión de la ROP	10
Figura 3. Zonas y estadios de la ROP	12
Figura 4. Estructuras químicas de EPA, DHA y AA.....	29
Figura 5. Rutas biosintéticas de los ácidos grasos omega 3, omega 6 y omega 9	30
Figura 6. Esquema de las vías de la COX y la LOX sobre los LCPUFA omega 6 y omega 3.....	31
Figura 7. Flujo de selección de pacientes.....	80

ABREVIATURAS

AA: ácido araquidónico

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AG: ácidos grasos

ALT: alanina transaminasa

APGAR: aspecto, pulso, irritabilidad (*Grimace*), actividad, respiración

AST: aspartato aminotransferasa

AUC: área bajo la curva, (*Area Under the Curve*)

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea, (*Continuous Positive Airway Pressure*)

COX: ciclooxigenasa

CRIB: *Critical Risk Index for Babies*

DAP: ductus arterioso persistente

DBP: displasia broncopulmonar

de: desviación estándar

DHA: ácido docosahexanoico, (*Docosahexanoic Acid*)

ECN: enterocolitis necrotizante

EEUU: Estados Unidos

EG: edad gestacional

EPA: ácido eicosapentanoico, (*Eicosapentanoic Acid*)

EPO: eritropoyetina

HDHA: ácido hidroxidocosahexanoico, (*Hydroxydocosahexanoic Acid*)

HETE: ácido hidroxieicosatetraenoico, (*Hydroxyeicosatetraenoic Acid*)

HIV: hemorragia intraventricular

IC: intervalo de confianza

IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, (*Insulin-like Growth Factor-1*)

IGF1-1R: receptor 1 del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, (*Insulin-like Growth Factor-1 Receptor 1*)

IGF1BP: proteína transportadora del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, (*Insulin-like Growth Factor-1 Binding protein*)

IGFBP3: proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina, (*Insulin-like Growth Factor-1 Binding protein 3*)

IL-1 β : interleuquina 1 beta

IL-6: interleuquina 6

IR: receptor de la insulina

LCPUFA: ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, (*Long Chain Polyunsaturated Fatty Acid*)

LCT: triglicéridos de cadena larga, (*Long Chain Triglycerides*)

LOX: lipoxigenasa

LT: leucotrieno

m: media

MCT: triglicéridos de cadena media, (*Medium Chain Triglycerides*)

NP: nutrición parenteral

OR: razón de probabilidades, (*Odds Ratio*)

PGE: prostaglandina

PUFA: ácidos grasos polinsaturados, (*Polyunsaturated Fatty Acids*)

RCIU: retraso del crecimiento intrauterino

rhIGF1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 recombinante humano (*recombinant human Insulin-like Growth Factor- 1*)

rhIGFBP3: proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina recombinante humana (*recombinant human Insulin-like Growth Factor- 1 Binding protein 3*)

ROP: retinopatía del prematuro, (*Retinopathy of Prematurity*)

RR: riesgo relativo

SG: semanas de gestación

TXA: tromboxano

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular, (*Vascular Endothelial Growth Factor*)

INDICE

1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 LA PREMATURIDAD	2
1.1.1 TERMINOLOGÍA.....	2
1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	3
1.2 RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD.....	8
1.2.1 DEFINICIÓN	9
1.2.2 PATOGÉNESIS	9
1.2.3 CLASIFICACIÓN.....	11
1.2.4 TRATAMIENTO	13
1.2.5 FACTORES DE RIESGO.....	15
1.3 ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3	26
1.3.1 DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y NOMENCLATURA DE LOS ÁCIDOS GRASOS	26
1.3.2 IMPORTANCIA DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 EN LA PREMATURIDAD	29
1.3.3 ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 Y DIETA ENTERAL..	32
1.3.4 EMULSIONES LIPÍDICAS DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL.....	34
1.3.5 ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 DE LOS LÍPIDOS DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL Y LA ROP	36
1.4 ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA ROP.....	66
2 HIPÓTESIS	67
3 OBJETIVOS	69
3.1 OBJETIVO PRINCIPAL	70
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	70
4 MATERIAL Y MÉTODOS	71
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	72
4.2 IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES	72

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN.....	73
4.4 PARÁMETROS DE EVALUACIÓN	73
4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	78
5 RESULTADOS	79
5.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	80
5.2 RESULTADOS EN POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	88
5.2.1 RESULTADO PRINCIPAL EN POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	90
5.2.2 RESULTADOS SECUNDARIOS EN POBLACIÓN DE ESTUDIO	91
5.3 RESULTADOS EN SUBGRUPO EG <27 SEMANAS	93
5.3.1 RESULTADO PRINCIPAL EN SUBGRUPO EG <27 SEMANAS	95
5.4 RESULTADOS EN SUBGRUPO EG 27-29 SEMANAS	99
5.4.1 RESULTADO PRINCIPAL EN SUBGRUPO EG 27-29 SEMANAS	101
5.4.2 RESULTADOS SECUNDARIOS EN SUBGRUPO EG 27-29 SEMANAS.	102
5.5 RESULTADOS EN SUBGRUPO EG >29 SEMANAS	105
5.5.1 RESULTADO PRINCIPAL EN SUBGRUPO EG> 29 SEMANAS	107
5.5.2 RESULTADOS SECUNDARIOS EN SUBGRUPO EG >29 SEMANAS....	108
6 DISCUSIÓN.....	111
6.1 INFLUENCIA DEL TIPO DE LÍPIDOS SOBRE LA ROP Y LAS VARIABLES CLÍNICAS	112
6.2 INFLUENCIA DEL TIPO DE LÍPIDOS SOBRE LA GANANCIA DE PESO	126
7 CONCLUSIONES	132
8 BIBLIOGRAFÍA.....	135
9 ANEXOS	148
9.1 AEMPS. RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO CLÍNICO	149
9.2 INFORME DEL COMITÉ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA	153
9.3 FICHA TÉCNICA CLINOLEIC®	156
9.4 FICHA TÉCNICA SMOFLIPID®.....	168
9.5 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.....	178

9.6 CONGRESO SEFH.....	234
9.7 ARTÍCULO.....	237

1 INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 LA PREMATURIDAD

1.1.1 TERMINOLOGÍA

El neonato prematuro es aquel recién nacido que nace antes de las 37 semanas de edad gestacional (EG).

Existen términos para clasificarlos en función de las semanas de gestación (SG) al nacimiento (**Tabla 1**).

Tabla 1. Términos para los neonatos prematuros según las semanas de gestación (1)

Términos de los neonatos prematuros según las SG			
<37 SG	Prematuros	32-<37 SG	Prematuros moderados o tardíos
		28-<32 SG	Muy prematuros
		<28 SG	Prematuros extremos

Los neonatos prematuros también se pueden clasificar según su peso al nacimiento y generalmente existe una concordancia con las SG (**Tabla 2**).

Tabla 2. Términos para los prematuros según el peso al nacimiento (1)

Términos de los neonatos prematuros según el peso al nacimiento		
Prematuros	<2.500 g	Bajo peso al nacimiento
	<1.500 g	Muy bajo peso al nacimiento
	<1.000 g	Extremadamente bajo peso al nacimiento

1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Cada año nacen en el mundo 15 millones de niños prematuros, y 1 millón mueren a causa de su prematuridad. La prematuridad es la segunda causa de muerte en niños menores de 5 años de edad y es la principal en el primer mes de vida (1).

Las implicaciones de nacer prematuramente van más allá del periodo neonatal. Los nacidos prematuros van a necesitar cuidados especiales para que se puedan desarrollar sin secuelas y aun así tienen un riesgo incrementado para presentar problemas de salud graves como la parálisis cerebral, retraso cognitivo e intelectual, enfermedad pulmonar crónica y déficits auditivos y de visión.

La natalidad en los últimos años ha descendido en nuestra sociedad. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (2), desde el año 2.009 hasta el 2.019 el número de partos en España ha descendido en más de 130.000. Pero un hecho destacable es que la prematuridad se mantiene a pesar de reducción de la natalidad. El porcentaje de partos prematuros respecto al total se mantiene entre el 7,05% del año 2.009 y el 6,40% del año 2.019 (**Tabla 3, Figura 1**).

De manera paralela, los nacimientos también han descendido en este periodo de tiempo, y en el año 2.019 ha habido un 27% menos de nacimientos que en el año 2.009 (**Tabla 4**).

El porcentaje de nacimientos prematuros varía entre el 6,71% del año 2.009 y el 6,34% del año 2.019. Es decir, por cada 15 nacimientos, 1 es prematuro.

En cambio sí se observa una ligera tendencia ascendente en el porcentaje de nacimientos prematuros de menos de 31 semanas de EG que inicia en el 2.009 con un 0,89% y llega al 2.019 al 0,94%. Mucho más evidente dentro de los nacimientos prematuros es que el porcentaje de los prematuros de menos de 28 SG, considerados prematuros extremos, se va incrementando a lo largo de los años, pasando de 3,40% en el año 2.009 al 4,01% en el año 2.019 (**Tabla 5**).

Tabla 3. Evolución del número de partos en España en los últimos 11 años (2)

PARTOS				
Año	Total (n)	A término (n)	Prematuros (n)	Prematuridad (%)
2.009	486.127	451.853	34.274	7,05
2.010	478.037	445.159	32.878	6,88
2.011	463.560	432.562	30.998	6,69
2.012	446.039	416.169	29.870	6,70
2.013	417.999	390.275	27.724	6,63
2.014	419.209	391.217	27.992	6,68
2.015	412.266	384.993	27.273	6,62
2.016	402.805	376.229	26.576	6,60
2.017	386.133	360.865	25.268	6,54
2.018	366.629	342.707	23.922	6,52
2.019	355.250	332.518	22.732	6,40

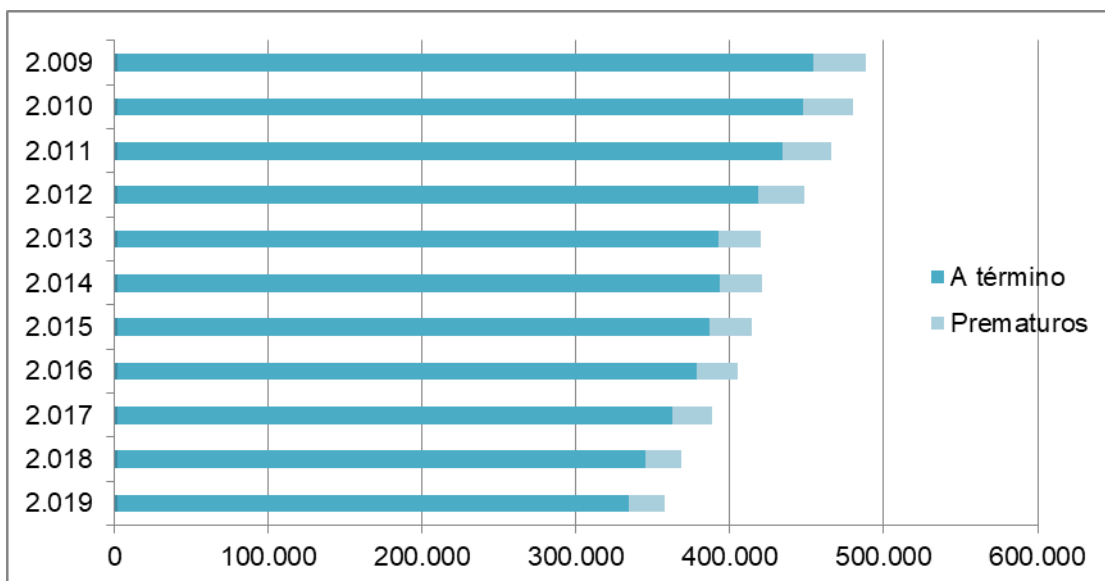


Figura 1. Evolución del número de partos en España en los últimos 11 años (2)

Tabla 4. Evolución del número de nacimientos en España en los últimos 11 años por tiempo de gestación (2)

	2.009	2.010	2.011	2.012	2.013	2.014	2.015	2.016	2.017	2.018	2.019
TOTAL NACIMIENTOS (n)	494.997	486.575	471.999	454.648	425.715	427.595	420.290	410.583	393.181	372.777	360.617
EG inferior a 28 semanas (n)	1.130	1.128	1.105	958	939	970	1.015	1.349	1.010	1.003	916
EG de 28 a 31 semanas (n)	3.258	3.308	2.982	2.671	2.649	2.788	2.575	2.661	2.437	2.486	2.462
EG de 32 a 36 semanas (n)	28.833	27.326	25.885	25.493	23.427	23.914	23.345	23.167	22.273	20.749	19.480
EG de 37 a 41 semanas (n)	358.509	356.050	349.840	340.058	320.729	325.324	323.559	328.427	318.026	305.396	295.398
EG de 42 y más semanas (n)	12.000	11.113	9.808	8.020	7.036	6.363	5.710	5.021	4.546	3.813	3.515
No consta EG (n)	91.267	87.650	82.379	77.448	70.935	68.236	64.086	49.958	44.889	39.330	38.846

Tabla 5. Evolución en porcentaje de los nacimientos prematuros en España en los últimos 11 años (2)

PREMATURIDAD	2.009	2.010	2.011	2.012	2.013	2.014	2.015	2.016	2.017	2.018	2.019
EG <37 semanas respecto total (%)	6,71	6,53	6,35	6,41	6,35	6,47	6,41	6,62	6,54	6,50	6,34
EG <31 semanas respecto total (%)	0,89	0,91	0,87	0,80	0,84	0,88	0,85	0,98	0,88	0,94	0,94
EG <28 semanas respecto total (%)	0,23	0,23	0,23	0,21	0,22	0,23	0,24	0,33	0,26	0,27	0,25
EG <28 semanas respecto total prematuros (%)	3,40	3,55	3,69	3,29	3,48	3,51	3,77	4,96	3,93	4,14	4,01

1.2 RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD

La retinopatía de la prematuridad (*Retinopathy of Prematurity*, ROP) afecta a todo el mundo excepto aquellos países donde la mortalidad infantil es muy alta y los neonatos prematuros no sobreviven, como por ejemplo en el África subsahariana (3). Puede haber hasta 50.000 niños ciegos debidos a la ROP en todo el mundo, distribuidos en países considerados desarrollados como Estados Unidos, o en países emergentes de América Latina, Este de Europa, India y China (3).

A lo largo de la historia ha habido varias epidemias de ROP. La primera sucedió en los años 1.940-1.950 cuando el tratamiento agresivo con oxígeno conseguía salvar las vidas de muchos prematuros, pero a costa de producir ROP y ceguera en muchos de ellos. La relación directa que se observó entre la oxigenoterapia para tratar el distrés respiratorio y la mayor incidencia de ROP, modificó la práctica del cuidado neonatal, restringiendo el aporte de oxígeno a los prematuros, en este caso a costa de una mayor morbilidad y mortalidad. La segunda epidemia de ROP fue en los años 70 como consecuencia de la aparición de las unidades de cuidados intensivos neonatales en los países desarrollados; se controló con la introducción, primero, de la crioterapia y después, del tratamiento con láser. Y la tercera epidemia aparece más tarde, en los países emergentes, que en las últimas décadas han conseguido mejorar las tasas de supervivencia de los prematuros pero que la calidad de los cuidados neonatales debe mejorar aún más (3).

En los países desarrollados la incidencia de ROP puede superar hasta el 60% para prematuros de peso inferior a 1.251 g al nacimiento o EG <27 SG (4,5). Sin embargo este dato no es útil a la hora de plantearse programas de prevención de ceguera, porque gran parte de estas ROP van a sufrir una regresión y no van a tener secuelas para el neonato. Por tanto, el término que tiene más interés en salud pública es el de ROP grave, que identifica a la ROP que necesita tratamiento, y que es sobre la cual se pueden diseñar programas de cribado.

La incidencia de ROP en un estudio realizado en el año 2.003 en el Hospital Vall d'Hebron fue del 29,2% de los recién nacidos de peso inferior a 1.501 g, de los cuales el 5,6% precisaron tratamiento (6). En la región de Murcia en el año 2.004, se realizó un estudio sobre la incidencia de ROP y se observó que el 32,1% de los recién nacidos con ≤ 32 SG o ≤ 1.500 g de peso al nacimiento la presentaban y que el 15,6%

de la muestra presentaba una ROP grave que precisó tratamiento (7). Un estudio retrospectivo realizado en Granada en el 2.020 para encontrar la relación entre ganancia de peso y necesidad de tratamiento dela ROP, encontró una tasa de ROP grave del 17,2% (8).

1.2.1 DEFINICIÓN

La ROP es una vitreorretinopatía proliferativa periférica que afecta a los recién nacidos prematuros cuya etiología es multifactorial pero su mayor factor de riesgo es la propia inmadurez.

La retina forma parte del sistema nervioso central. La vascularización normal de la retina se inicia alrededor de las semanas 12-14 de gestación y alcanza su madurez a partir de las semanas 37-40 de gestación. La hipoxia fisiológica que sufre el feto en el útero estimula la angiogénesis por la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (9).

La ROP se puede considerar como una detención del desarrollo normal neuronal y vascular de la retina en el recién nacido prematuro con mecanismos compensatorios patológicos que resultan en una vascularización aberrante de la misma (10). Las retinas de los prematuros están vascularizadas incompletamente, por lo que la incidencia y gravedad de la ROP es directamente proporcional al grado de inmadurez (11). La ROP es una de las principales causas de ceguera infantil y está asociada a otras lesiones cerebrales que probablemente comparten la misma etiología.

1.2.2 PATOGÉNESIS

Esta enfermedad presenta 2 fases postnatales (10).

Fase 1: tras el nacimiento prematuro la vascularización de la retina se detiene y se obliteran algunos vasos ya formados debido a la hiperoxia del medio ambiente comparado con el ambiente intrauterino, que provoca el cese de la producción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y debido también a la falta de nutrientes y de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento análogo de la insulina (IGF1), que aportaba la madre a través de la placenta para mantener el

crecimiento tan rápido que se produce al final del embarazo. Este proceso dura hasta las 30-32 semanas de edad postmenstrual (9,12). El desarrollo y crecimiento de los vasos sanguíneos se detienen pero la retina madura e incrementa su metabolismo, lo cual conduce a una nueva situación de hipoxia (13).

Fase 2: esta fase se inicia alrededor de la semana 33 de edad postmenstrual (9). En esta situación de hipoxia se estimula la producción de VEGF; además el hígado del prematuro ya es capaz de sintetizar el IGF1 y todo ello hace que se retome la vascularización de la retina. Con estos dos factores elevados se puede retomar la vascularización de la retina de forma normal y completarla o hacerlo de forma anómala que es lo que se conoce como ROP. Estos nuevos vasos perfunden pobremente la retina y son permeables, lo que conduce a la formación de cicatrices fibrosas y en último caso, al desprendimiento de retina. Los recién nacidos prematuros, los que presentan una deficiente nutrición y crecimiento así como los que padecen una sepsis, tienen una concentraciones tisulares bajas de IGF1, y por tanto presentan mayor riesgo de ROP (9,13).

La patofisiología de la ROP es claramente diferente en las dos fases de la enfermedad. En la fase 1 predomina la hiperoxia retiniana, y en cambio, en la fase 2 la hipoxia de la retina (**Figura 2**).

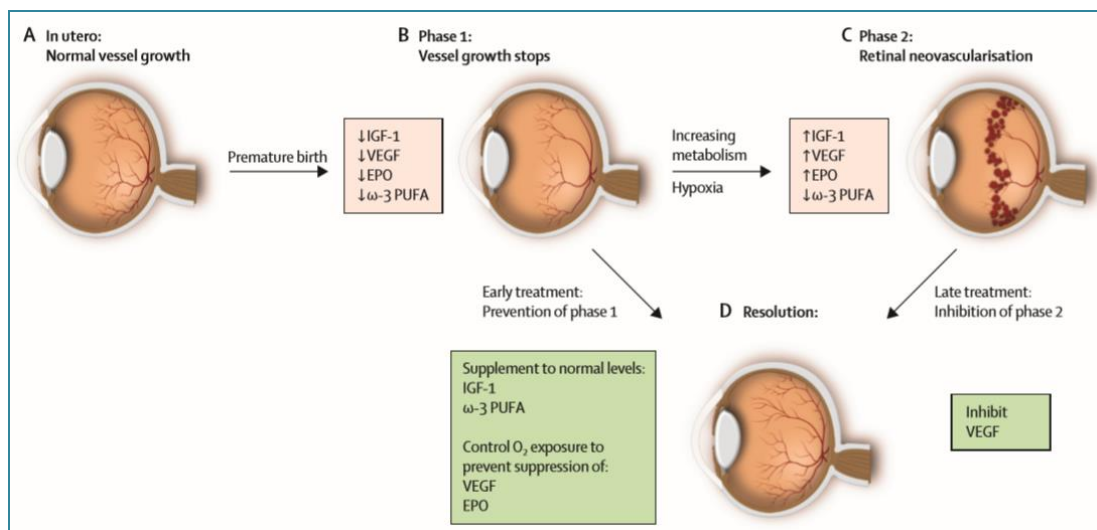


Figura 2. Progresión de la ROP (10)

1.2.3 CLASIFICACIÓN

La ROP se clasifica en diferentes estadios para poder estandarizar las prácticas de diagnóstico y de tratamiento. Esta clasificación se basa en la localización de la enfermedad, su extensión, expresada como las secciones horarias de un reloj y por la gravedad, en referencia al grado de vascularización (14) (**Figura 3**).

La retina se divide en tres zonas:

- Zona 1: es un círculo cuyo radio es 2 veces la distancia entre el nervio óptico y la mácula.
- Zona 2: comprende un cinturón de retina desde el límite de la zona 1 hasta la ora serrata nasal en el meridiano horizontal.
- Zona 3: es el espacio semilunar restante temporal por fuera de la zona 2.

La extensión y gravedad de la retinopatía en estas zonas determina los estadios:

- *Estadio 1*: existe una pequeña línea fina y blanca que separa la retina vascular de la avascular.
- *Estadio 2*: aparece la cresta monticular, que no es más que la línea de demarcación aumentada de tamaño y que se extiende fuera del plano de la retina.

Los estadios 1 y 2 son benignos y suelen revertir espontáneamente.

- *Estadio 3*: existe un crecimiento de tejido vascular hacia el espacio vítreo.
- *Estadio 4*: existe un desprendimiento parcial de la retina.
- *Estadio 5*: el desprendimiento de la retina es total.

Existe otro concepto, la enfermedad *plus*, que se emplea para indicar progresión de la enfermedad. Puede estar presente en cualquier estadio de la enfermedad y se refiere a la dilatación y tortuosidad de los vasos del polo posterior. Cuando la tortuosidad es moderada y la dilatación mínima, se emplea el término *pre-plus*.

Y finalmente, la *retinopatía umbral* se refiere a la existencia de 5 sectores horarios continuos u 8 acumulativos con un estadio 3 *plus* en la zona 1 o 2.

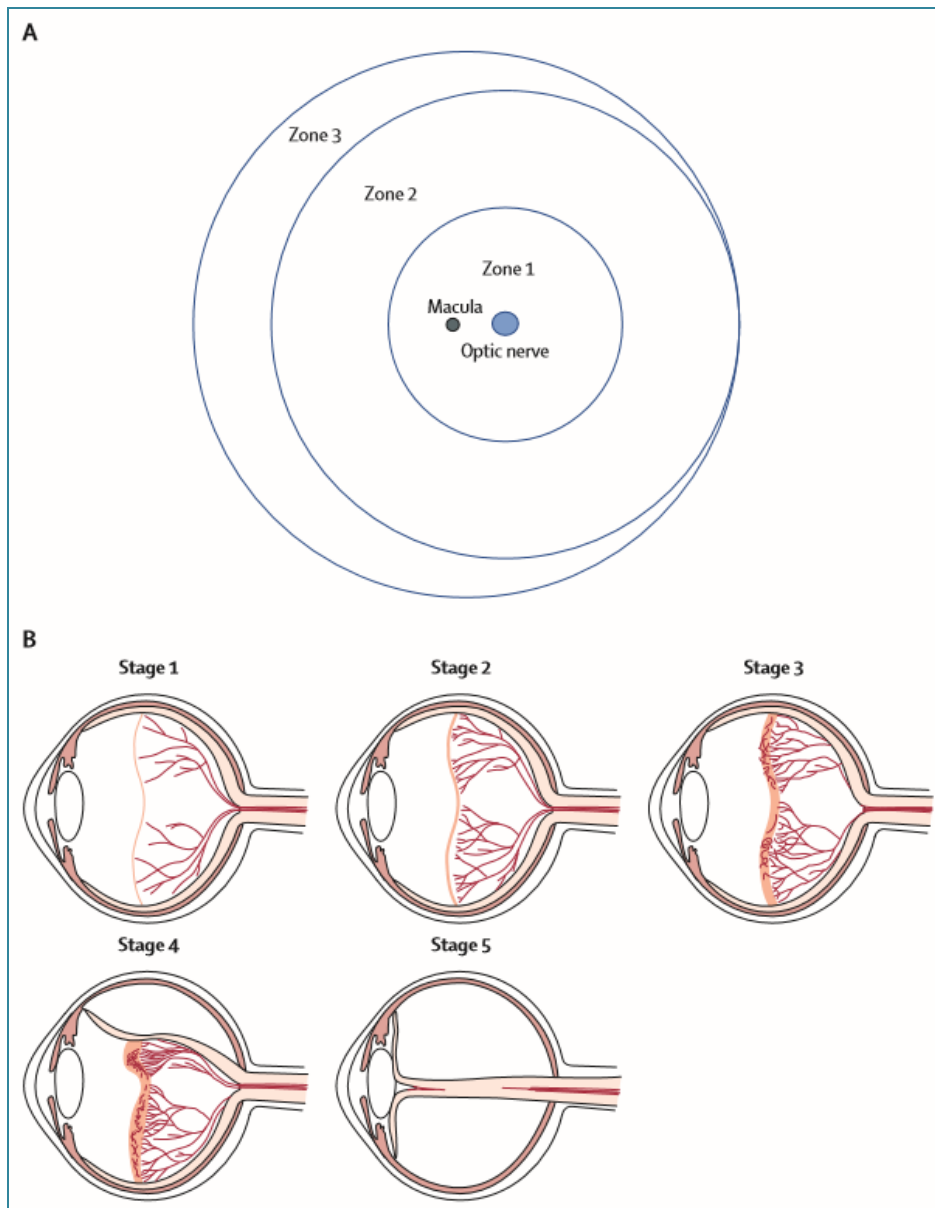


Figura 3. Zonas y estadios de la ROP (10)

1.2.4 TRATAMIENTO

El tratamiento está encaminado a suprimir la segunda fase de la patogénesis o neovascularización y esto se consigue con la destrucción de la retina avascular y así se reduce la producción de VEGF o bloqueando directamente el VEGF intravítreo.

En los años 80 se introdujo el primer método para reducir la enfermedad funcional y estructural relacionada con la ROP. Se trataba de la crioterapia que consistía en la ablación de la retina periférica no vascularizada. El estudio CRYO ROP trató a los prematuros en el momento en que la retinopatía se definió como umbral, es decir, que podía evolucionar hacia el desprendimiento de retina, con un elevado riesgo de ceguera, o hacia la resolución espontánea. La intervención redujo la incidencia de desprendimiento de retina de un 51% a un 31%. A partir de este momento se estableció que la ROP se debía tratar al alcanzar las características de retinopatía umbral.

El estudio ETROP (15) demostró mejores resultados que CRYO ROP, con una menor incidencia de ceguera si el láser se aplicaba de forma precoz en algunos pacientes seleccionados que habían alcanzado gravedad previa a la retinopatía umbral. Los nuevos criterios diferenciaban 2 tipos de retinopatía, la tipo 1 que necesitaba tratamiento y la tipo 2 que sólo necesitaba seguimiento.

La crioterapia fue sustituida por la fotocoagulación con láser, ya que demostró mejores resultados en visión y menores efectos secundarios y complicaciones sistémicas (16). En la actualidad es el tratamiento de elección. Los resultados obtenidos con láser o con crioterapia son superponibles pero el láser necesita menor manipulación del ojo, es menos traumático e induce menos miopía. Aunque las complicaciones del láser queden limitadas a los ojos, hay que tener presente las derivadas de la sedación y anestesia general, que pueden interferir en la evolución del prematuro (12).

El tratamiento con sustancias que bloquean el VEGF intravítreo, o anti-VEGF, es una alternativa a la destrucción de la retina avascular. Actúan inhibiendo la neovascularización en enfermedades proliferativas.

Los anti-VEGF como bevacizumab, ranibizumab, pegaptinib y aflibercept se utilizan en oftalmología para bloquear el VEGF. Excepto bevacizumab, el resto están autorizados para tratar enfermedades vasoproliferativas de la retina como la degeneración macular

o la retinopatía diabética (12). La administración intravítrea de bevacizumab es otra opción terapéutica para el tratamiento de la ROP. En un estudio randomizado en el año 2011 (17), se administró 0,625 mg de bevacizumab intravítreo o se realizó fotocoagulación con láser a 150 niños con ROP bilateral en estadio 3. Hubo una menor recurrencia para los ojos con ROP en la zona 1 (6% en el grupo bevacizumab versus 42% en el grupo fotocoagulación con láser), pero no para la ROP en zona 2. La dosis óptima de bevacizumab todavía está por determinar. Así se han publicado estudios donde las dosis empleadas son de 0,031 mg, efectivas para conseguir la regresión de la ROP a las 4 semanas postadministración, pero el 40% de los ojos necesitó tratamiento adicional a los 6 meses de seguimiento (18). Otro estudio randomizado en 14 niños con ROP bilateral estadio 3 en zona 1 o zona 2 posterior administró bevacizumab 1,25 mg en un ojo o fotocoagulación con láser en el otro ojo. Hubo mayor recurrencia en los ojos tratados con bevacizumab (3 en el grupo bevacizumab y 1 en el grupo láser) (19). Bevacizumab administrado en los ojos puede alcanzar la circulación sistémica y se desconocen los efectos que pueden derivarse de ello, teniendo en cuenta el efecto sobre los órganos en desarrollo. En el momento en que debe administrarse bevacizumab, otros órganos como los riñones, los pulmones y el cerebro se están aún desarrollando y la angiogénesis está activa (20).

En la actualidad, la administración intravítrea de bevacizumab está reservada para el tratamiento de la ROP posterior o progresiva o tras el fallo de la fotocoagulación con láser. La administración intravítrea de bevacizumab es igual de efectiva que el láser, pero los pacientes deben someterse a un seguimiento más prolongado por las recurrencias tardías más frecuentes y por la persistencia de la retina avascular (12).

El propranolol es un betabloqueante adrenérgico no selectivo que está indicado por vía oral en el tratamiento del hemangioma infantil. Sus diferentes mecanismos de acción están íntimamente relacionados: produce una vasoconstricción local que es una consecuencia clásica del bloqueo betaadrenérgico, tiene un efecto antiangiogénico y reduce la vía de transducción de señales del VEGF y la consiguiente angiogenia y proliferación (21). Estos mecanismos de acción hacen del propranolol un fármaco potencial para reducir la neovascularización de la retina. Puede llegar a ser un tratamiento prometedor pero de momento no se puede recomendar su utilización como profilaxis o tratamiento de la ROP porque la evidencia es muy limitada e insuficiente (22,23). La administración oral de propranolol no está exenta de efectos secundarios, y

son especialmente importantes los trastornos cardiovasculares como la bradicardia y la hipotensión, así como la hipoglucemia (21). El propranolol también se puede administrar en forma de colirio al 0,1% y aunque bien tolerado, no es suficientemente efectivo (24). En otro ensayo de los mismos autores, se administra propranolol en colirio al 0,2%, 4 veces al día desde el momento del diagnóstico de ROP estadio 1 durante 90 días y en este caso, se asocia a una reducción de la progresión de la ROP (25).

1.2.5 FACTORES DE RIESGO

La ROP sigue siendo la principal causa de ceguera infantil, a pesar de los esfuerzos y de los avances realizados en el cuidado neonatal. Se han identificado dos tipos de factores de riesgo para la ROP, unos principales y otros alternativos. Los factores de riesgo principales incluyen la prematuridad, representada por la EG y el peso al nacimiento, y la oxigenoterapia. Los factores de riesgo alternativos pueden ser maternos, pre y perinatales y neonatales, estos últimos centrados en las enfermedades concomitantes y su tratamiento (26).

A continuación se revisan los factores de riesgo principales y los relacionados con el neonato y sus enfermedades concomitantes y tratamiento.

1.2.5.1 Oxigenoterapia

En los años 40 hubo una epidemia de ROP debido al uso indiscriminado de oxígeno en las incubadoras cerradas para aumentar la supervivencia de los prematuros. Por ello se redujo el aporte de oxígeno hasta el 40% y se consiguió disminuir el número de cegueras por ROP aunque aumentó la mortalidad y la incidencia de parálisis cerebral (27).

El aporte de oxígeno de manera estrictamente controlada, minimizando las situaciones de hiperoxia e hipoxia, evitando saturaciones de oxígeno relativamente altas en la fase 1 de la ROP, puede constituir una estrategia para prevenirla, pero sin olvidar la aparición de otras morbilidades como la parálisis cerebral o la mortalidad (10).

En el estudio STOP-ROP (28) se analizó el efecto de 2 intervalos de saturación, 89-94% vs 96-99%, en la incidencia de ROP y no se encontraron diferencias significativas. En cambio, en el estudio SUPPORT (29) los prematuros de 24 a 28 SG que participaron se randomizaron para recibir oxígeno, un grupo para conseguir saturaciones entre 85-89% y otro grupo entre 91-95%. Se observó una mayor mortalidad en el grupo de saturación más baja de oxígeno, pero los supervivientes presentaron menor incidencia de ROP grave.

Todavía se desconoce cuál es la oxigenación óptima del prematuro para mejorar su supervivencia sin incrementar el riesgo de retinopatía. Las saturaciones altas de oxígeno se han asociado a un incremento de la incidencia de ROP; en cambio las saturaciones bajas, incrementan la mortalidad (27,30,31).

Se han planteado otras medidas para reducir la incidencia de ROP, como son, fijar un objetivo de saturación de oxígeno gradual, para imitar la disponibilidad de oxígeno y su consumo a los de la vida fetal. A menores SG corregidas, los objetivos de saturación son más bajos, y se van incrementando a medida que la EG corregida es mayor. De esta manera, la mortalidad no se incrementa y se reduce la incidencia de ROP grave con necesidad de tratamiento (27,32).

Otro aspecto a tener en cuenta son las fluctuaciones de las saturaciones de oxígeno, que han demostrado estar asociadas a un mayor desarrollo de ROP grave. De ahí la importancia de evitar las fluctuaciones en el periodo neonatal, para prevenir la progresión de la ROP (33).

Todavía no se ha establecido el objetivo óptimo de saturación de oxígeno, probablemente debe ser diferente según el grado de desarrollo y según la fase de la ROP. Minimizar los episodios de hipoxia y de hiperoxia y evitar saturaciones muy elevadas de oxígeno en la fase 1, apunta como una de las mejores estrategias para prevenir la ROP (10). En las primeras horas de vida es recomendable evitar saturaciones por encima del 95%.

1.2.5.2 Edad gestacional y peso al nacimiento

Dos de los factores de riesgo asociados a la ROP es la baja EG al nacimiento y el bajo peso para la EG, que se relacionan con la inmadurez del desarrollo neuronal y

vascular al nacimiento y por tanto, estos prematuros presentan más vulnerabilidad al daño (10).

Los neonatos pequeños para su EG también tienen asociado un mayor riesgo de ROP. La restricción del crecimiento en el útero puede contribuir a un mayor riesgo de ROP (10).

Para diagnosticar de forma precoz una ROP y hacer seguimiento de su evolución se deben realizar exploraciones de fondo de ojo que son muy estresantes para los prematuros. Por ello, se han buscado algoritmos y modelos de predicción que ayuden a identificar los prematuros de alto riesgo para la ROP y a disminuir el número de exploraciones en esta población.

Existen varios algoritmos para predecir el riesgo de ROP. Uno de ellos, WINROP, está basado en la EG (que debe ser inferior a las 32 SG), el peso al nacimiento, el sexo, y la ganancia de peso y la concentración de IGF1 a lo largo del tiempo. Este modelo se validó en Suecia (34). En EEUU se ha validado, obviando la concentración de IGF1, solamente teniendo en cuenta el peso semanal, alcanzando una sensibilidad del 100% (35) pero no así en otros países, que el modelo necesita ajustes para mejorar su sensibilidad. En Japón, la sensibilidad del algoritmo WINROP para menores de 28 semanas de EG fue del 84,4% (36) y en la población hispana de EEUU para menores de 32 semanas de gestación, la sensibilidad fue del 90% (37).

Estos modelos de predicción no deben utilizarse para excluir pacientes del cribado, pero sí para reducir el número de exploraciones de los prematuros con riesgo bajo de ROP. La sensibilidad debe ser cercana al 100% para que no se pierda ningún caso con necesidad de tratamiento que podría tener consecuencias nefastas.

1.2.5.3 IGF1

IGF1 es una hormona anabólica con efectos mitogénicos, metabólicos, diferenciadores y antiapoptóticos y su función es clave para mantener la homeostasis y la respuesta fisiológica a las situaciones de reposo y de estrés. También actúa promoviendo la proliferación, maduración, crecimiento y supervivencia de las células neuronales. Es esencial para el desarrollo fetal a lo largo de todo el embarazo. Sus concentraciones van incrementándose a medida que avanza la gestación y particularmente en el tercer

trimestre de embarazo. Pero estas concentraciones disminuyen precipitadamente tras el parto prematuro (13).

En los neonatos prematuros existe una asociación entre las concentraciones bajas de IGF1 circulantes y el desarrollo de ROP, así como con un menor volumen cerebral a las 40 semanas de edad postmenstrual y con un menor crecimiento cefálico (38).

IGF1 es estructuralmente similar a la insulina, pero tiene su propio receptor, el IGF1-1R. La afinidad de este receptor por el IGF1 es 1.000 veces superior que la que tiene por la insulina. Por otra parte, la afinidad del receptor de la insulina, IR, es 100 veces mayor para la insulina comparada con IGF1. El IGF1 circulante está unido a una proteína, la IGFBP3, que es la más abundante de las 6 proteínas de unión o IGFBP. La IGFBP3 es crucial en la acción reguladora del IGF1 ya que prolonga su semivida debido a la alta afinidad que presenta sobre el IGF1, superior a la afinidad que presenta IGF1-1R por IGF1 (38).

IGF1 es un factor de crecimiento no regulado por el oxígeno y la placenta es la fuente principal durante el periodo fetal. El parto prematuro y los neonatos con nutrición y crecimiento postnatal reducido presentan concentraciones circulantes bajas de IGF1. Y los prematuros con concentraciones bajas de IGF1 presentan mayor incidencia de ROP (9). Tras el parto prematuro las concentraciones séricas de IGF1 son bajas (10 ng/mL) comparadas con las concentraciones de cuando estaba en el útero (>50 ng/mL). Estas bajas concentraciones de IGF1 se mantienen durante un tiempo y su origen puede ser multifactorial incluyendo la incapacidad para conseguir una nutrición óptima en las primeras semanas de vida (39).

En los prematuros, la concentración sérica de IGF1 se ha correlacionado con el peso al nacimiento, la longitud la circunferencia cefálica y el índice ponderal (39).

Las concentraciones bajas de IGF1 no sólo se han asociado a la ROP, sino también a la escasa ganancia de peso postnatal y otras morbilidades neonatales como la hemorragia intraventricular (HIV) (38). Existe una correlación inversa entre la concentración de IGF1 sérica postnatal y la gravedad de la ROP. La determinación sérica de IGF1 en la tercera semana de vida, independientemente de la EG al nacimiento, puede ser una herramienta bioquímica que ayude a identificar al grupo de pacientes con riesgo alto de desarrollar ROP (40).

Las intervenciones tempranas para suplementar el IGF1 hasta las mismas concentraciones uterinas pueden prevenir potencialmente el desarrollo de ROP (38), pero todavía no existe evidencia clínica suficiente. En el ensayo clínico de *Ley et al* (41) la administración de rhIGF1/rhIGFBP3 no evitó el desarrollo de ROP, aunque sí disminuyó la aparición de DBP y de HIV de grados 3 y 4, pero cabe destacar la mortalidad en el grupo de tratamiento que se aproximó al doble de la del grupo control.

1.2.5.4 Ganancia de peso posnatal

La ganancia de peso postnatal es uno de los parámetros que ha demostrado tener una asociación con el riesgo de desarrollar ROP. Existen numerosas publicaciones cuyo objetivo es establecer recomendaciones y puntos de corte sobre la ganancia de peso para que alerten sobre el riesgo de diagnóstico de ROP y de necesidad de tratamiento.

Wallace et al (42) estudiaron la relación entre la ganancia de peso postnatal y la gravedad de la ROP (estadio 3 o superior). La ganancia insuficiente de peso a las 6 semanas de vida estaba relacionada con una mayor gravedad de la ROP. El peso al nacimiento no era un factor predictivo significativo de la gravedad de la ROP. Sus datos sugieren que la ganancia de peso tiene una fuerte asociación con la gravedad de la ROP, no así el peso al nacimiento y recomienda prestar atención a aquellos prematuros que no hayan ganado el 50% del peso de nacimiento a las 6 semanas de vida.

Fortes et al (43) diseñaron un estudio prospectivo para analizar si la ganancia de peso a las 6 semanas de vida en prematuros de menos de 1.500 g de peso y de 32 SG podía predecir el desarrollo de ROP grave con necesidad de tratamiento. Concluyeron que una proporción de ganancia de peso inferior al 51,2% respecto al peso del nacimiento medida a las 6 semanas de vida es un factor que ayuda a predecir la gravedad de la ROP, con una sensibilidad del 66,3% y una especificidad del 62,6%.

Aydemir et al (44) analizan en un estudio prospectivo la ganancia relativa de peso (g/kg/día) a las 2, 4 y 6 semanas de vida en prematuros de peso inferior a 1.500 g al nacimiento para predecir el desarrollo de ROP con necesidad de tratamiento. Observó que existían diferencias significativas en ganancia de peso a la semana 2 y 4 de vida en relación a la necesidad de tratamiento, pero estas diferencias desaparecían a las 6

semanas de vida. En el trabajo de *Aydemir*, un 7% de los pacientes necesitaron tratamiento de la ROP

Anuk et al (45) diseñaron un estudio retrospectivo con prematuros de menos de 32 SG y menos de 1.500 g de peso para determinar si la proporción de ganancia de peso postnatal a la semana 4 y 6 de vida (diferencia entre el peso a la semana 4 ó 6 y peso al nacimiento dividido por el peso al nacimiento) estaba relacionada con el desarrollo de ROP grave (estadio 3+) con necesidad de tratamiento. La ganancia de peso total y la proporción de ganancia de peso fueron significativamente menores en el grupo que desarrollo ROP grave, a las 4 y a las 6 semanas de vida.

Lundgren et al (46) investigaron si el peso postnatal en la primera detección de ROP podía predecir el desarrollo de ROP grave con necesidad de tratamiento. El peso bajo puede ser un factor predictivo de tratamiento de ROP.

Kim et al (47) realizaron un estudio retrospectivo en prematuros de menos de 1.500 g de peso al nacimiento y menores de 32 SG. De los 211 prematuros incluidos, 89 desarrollaron ROP (42,2%) y 48 necesitaron tratamiento con láser (22,8%). La ganancia relativa de peso (g/kg/día) a las semanas 2, 4 y 6 de vida fue significativamente menor para el grupo de pacientes con ROP que requirieron tratamiento y la insuficiente ganancia relativa de peso a la semana 2 de vida fue un factor de riesgo para el tratamiento de la ROP.

Wang et al (48) analizan la ganancia de peso (g/kg/día) desde el nacimiento hasta las 4 y 6 semanas de vida para predecir el desarrollo de ROP entre prematuros de menos de 1.500 g al nacimiento. Concluyeron que la ganancia de peso fue significativamente menor a las 4 semanas de vida en los prematuros con ROP. En cambio, esta diferencia no se mantenía a las 6 semanas de vida.

En la misma línea, *Li et al* (49) estudian el crecimiento postnatal y el desarrollo de ROP. Los parámetros que estaban asociados significativamente con el desarrollo de ROP fueron la velocidad de crecimiento baja desde el día 7 hasta el día 28 de vida. En este trabajo se tuvieron en cuenta otros parámetros relacionados con el tiempo necesario para conseguir alimentación completa por vía enteral y el tiempo de estancia hospitalaria.

Wongnophirun et al (50) investigan la asociación entre la ganancia relativa de peso (g/kg/día) y la ROP grave en niños tailandeses. La prevalencia de ROP fue del 33% y de ROP con necesidad de tratamiento fue 17,3%. Los prematuros que necesitaron tratamiento con láser pesaron menos al nacimiento y eran de menor EG. La escasa ganancia de peso relativa a la semana 2 de vida (<2,9 g/kg/día) fue asociado a necesidad de tratamiento de la ROP.

En un estudio observacional retrospectivo de casos y controles realizado en España (8) se ha analizado el efecto de la ganancia de peso en las primeras 4 semanas de vida sobre la ROP susceptible de tratamiento y se concluyó que el riesgo de ROP con necesidad de tratamiento se reduce con el aumento de ganancia ponderal. La reducción del riesgo aumentaba a medida que se incrementaba la ganancia, llegando a una reducción del riesgo hasta de casi el 13% para ganancias de 20 g/día.

En conclusión, la edad gestacional al nacimiento y la ganancia de peso están asociados a la necesidad de tratamiento de la ROP, no así el sexo ni el peso al nacimiento.

1.2.5.5 Hiperglucemia, insulina y nutrición

En los años 70 se observó una alta incidencia de ROP en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento a pesar que el aporte de oxígeno estaba monitorizado estrictamente. Los factores que se asociaron con la aparición de ROP fueron las apneas con necesidad de ventilación, el número de transfusiones sanguíneas y la duración de la nutrición parenteral (51), aunque probablemente estos factores estén relacionados con la condición de gravedad.

La hiperglucemia en las primeras semanas de vida está asociada con morbilidades como la ROP. Se ha propuesto que la administración temprana de insulina en los prematuros reduce los episodios de hiperglucemia, promueve el anabolismo por incrementar las concentraciones de IGF1 y esto puede tener un impacto beneficioso sobre la morbilidad, la mortalidad y el crecimiento (39).

Las hiperglucemias y la administración de insulina incrementan el riesgo de ROP. El incremento de las calorías de la nutrición no es suficiente para conseguir un aumento de la concentración de IGF1 ni una ganancia de peso en los prematuros de extremadamente bajo peso al nacimiento (10).

La ganancia de peso postnatal subóptima se ha asociado a riesgo de ROP. Por tanto es adecuado pensar que una correcta nutrición y unas concentraciones de IGF1 correctas favorecerán un crecimiento adecuado y disminuirán el riesgo de ROP (42,43). Pero, en un ensayo clínico en fase 2 la infusión de IGF1 recombinante y de IGFBP3 no afectó la tasa de desarrollo de ROP aunque sí disminuyó la aparición de DBP grave y de HIV de grados 3 y 4 (41).

1.2.5.6 Comorbilidades

1.2.5.6.1 Complicaciones pulmonares: distrés respiratorio, soporte respiratorio, displasia broncopulmonar

El distrés respiratorio está causado por un déficit de surfactante de modo que no puede existir un correcto intercambio de gases tras el nacimiento. El prematuro presenta hipoxia y requiere la administración de surfactante exógeno, de oxígeno y ventilación mecánica en caso necesario. La administración de oxígeno puede contribuir a la hiperoxia de las primeras horas o días de vida.

El distrés respiratorio se ha asociado a un mayor riesgo de ROP y también se ha investigado la asociación entre la necesidad de tratamiento con surfactante y la ROP. Algunos estudios han encontrado que la necesidad de surfactante es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ROP lo cual puede interpretarse que el mayor riesgo de ROP en prematuros con distrés requieren tratamiento con surfactante.

La necesidad de soporte respiratorio es un factor de riesgo independiente para la ROP. Tanto la ventilación mecánica como el CIPAP incrementan el riesgo de ROP.

La displasia broncopulmonar (DBP), definida como la necesidad de oxígeno suplementario más allá de los 28 días de vida, se ha asociado a la ROP. Uno de los tratamientos de la DBP son los corticoides. En los prematuros de muy bajo peso, los corticoides se administran para mejorar la función pulmonar, pero se recomienda limitar su uso especialmente en las primeras semanas de vida debido al potencial efecto perjudicial en el neurodesarrollo y al incremento de riesgo de ROP. En un estudio retrospectivo realizado en prematuros de peso <500 g se observa un mayor riesgo de ROP para el grupo que recibió tratamiento postnatal con corticoides. El odds

para ROP para el grupo de prematuros tratados con esteroides fue de 1,6 (95% IC, 1,2-2,2) comparado con el grupo de prematuros no tratados (52).

1.2.5.6.2 Anemia de la prematuridad

Tras el nacimiento se produce una disminución de la concentración de hemoglobina, que es mucho más acusada si se trata de un neonato prematuro. Existe un déficit en la producción de eritropoyetina (EPO) que afecta a la eritropoyesis dando lugar a una entidad propia, la anemia de la prematuridad. La necesidad de obtención de muestras de sangre para realizar analíticas también contribuye a la aparición de la anemia.

La anemia se considera también un factor de riesgo para la ROP ya que produce una exacerbación de la hipoxia retiniana y favorece la neovascularización anómala. Esta anemia puede revertirse con la administración de EPO recombinante o en determinados casos con las transfusiones de sangre o de concentrados de hematíes.

La concentración elevada de EPO endógena no es un factor de riesgo para la ROP grave con necesidad de tratamiento, aunque sí lo es la anemia durante la primera semana de vida. Por tanto, reduciendo la anemia la primera semana de vida se puede reducir el riesgo de desarrollar ROP (53). Contrariamente a lo que se podría pensar, la administración de EPO recombinante no ha demostrado aportar beneficios en la prevención de la ROP (30,54).

La hemoglobina de los neonatos es predominantemente hemoglobina fetal al nacimiento, que gradualmente va siendo sustituida por la hemoglobina del adulto, siendo completamente reemplazada a los 6 meses de edad. La hemoglobina fetal lleva unida fuertemente el oxígeno. En cambio, la afinidad de la hemoglobina del adulto por el oxígeno es menor, de manera que la liberación a los tejidos es mucho más fácil. Se ha identificado una asociación entre la concentración de hemoglobina fetal y la ROP en los prematuros menores de 32 SG. Durante las transfusiones, existe un reemplazo radical y abrupto de la hemoglobina fetal por la del adulto, apareciendo una mayor disponibilidad de oxígeno que puede afectar a la retina. El hecho de mantener concentraciones altas de hemoglobina fetal puede ser un factor protector de desarrollo de ROP (55,56). Retrasar el clampaje del cordón umbilical puede ser una estrategia para proporcionar sangre adicional procedente de la placenta, para reducir o retrasar la necesidad de transfusión facilitando mantener concentraciones mayores de hemoglobina fetal. También se encuentra en estudio la trasfusión de sangre de cordón

umbilical, en lugar de sangre de adulto, para reducir mortalidad, la ROP y otras morbilidades (57). Autores como *Podraza* (58) apoyan la iniciativa de crear bancos de sangre de cordón para ser utilizada en la población neonatal, que no sólo beneficiaría a los prematuros en riesgo de ROP, sino a todos aquéllos con enfermedades concomitantes en las que el oxígeno juega un importante papel, como la DBP o la ECN.

Las transfusiones de sangre o de concentrados de hematíes infunden hemoglobina de adulto, que libera oxígeno más fácilmente, aumenta su disponibilidad sobre la retina y puede asociarse con la ROP (55).

Las transfusiones de concentrados de hematíes pueden salvar la vida a muchos prematuros con anemias graves o con hemorragias. Sin embargo las transfusiones también contribuyen a la aparición de comorbilidades propias de las unidades de cuidados intensivos neonatales. Tras una transfusión, la hemoglobina adulta libera con más facilidad que la fetal, el oxígeno que transporta a unos tejidos inmaduros fetales en desarrollo, provocando una hiperoxia (59). Por otro lado, la sobrecarga de hierro que puede aparecer tras las transfusiones puede generar radicales libres, producir reacciones oxidativas y predisponer a la ROP (26). Los esfuerzos realizados para disminuir el número de transfusiones se ha traducido en una menor incidencia de ROP, y también de DBP, de ECN, de sepsis y de leucomalacia periventricular (59,60). En prematuros de extremadamente bajo peso al nacimiento, el número de transfusiones en los primeros 30 días de vida se ha correlacionado con el riesgo de desarrollo de ROP umbral (61) y las transfusiones realizadas en los primeros 10 días de vida, se han asociado a un incremento de 4 veces del riesgo de ROP grave definida como la que necesita tratamiento con ablación con láser o inyección de bevacizumab. Así mismo, cada transfusión realizada incrementa el riesgo de ROP grave; cada vez que se realiza una transfusión, se somete al prematuro a un estado inflamatorio (60,62).

En resumen, las transfusiones de sangre están asociadas al desarrollo de ROP, especialmente en lo prematuros de menor EG (63). Las transfusiones múltiples de concentrados de hematíes se asocian a un desarrollo de ROP de estadio más grave (64).

1.2.5.6.3 Enterocolitis necrotizante

La enterocolitis necrotizante (ECN) es una complicación grave de la prematuridad. Existe una asociación entre la ECN y la ROP y probablemente la inflamación tenga un papel destacado en esta asociación. Diferentes enfermedades postnatales derivadas de la prematuridad, entre las que se encuentra la ECN, que tienen en común la liberación de factores inflamatorios y una exagerada respuesta inflamatoria, se han asociado a un elevado riesgo de ROP grave (65).

1.2.5.6.4 Sepsis

La sepsis neonatal es uno de los factores de riesgo identificados para desarrollar cualquier estadio de ROP y concretamente, la sepsis fúngica incrementa el riesgo de desarrollo de ROP en cualquier estadio. La inflamación juega un papel crucial a la hora de aumentar el riesgo de ROP ya que parece estar relacionada con la angiogénesis. Algunas proteínas proinflamatorias participan en el proceso vascular, especialmente en la segunda fase de la ROP, la vasoproliferativa, lo cual promueve una angiogénesis anormal de los vasos en la retina (66,67). La respuesta inflamatoria que se produce durante la sepsis se ha asociado a un mayor riesgo de ROP grave (65).

La bacteriemia es un factor de riesgo independiente para la ROP grave. La sospecha de bacteremia tardía, o la bacteremia tardía demostrada, son factores de riesgo independientes de la ROP preumbral y umbral y de la enfermedad plus (67).

1.2.5.6.5 Hemorragia intraventricular

La HIV es una complicación de la prematuridad y es causa de discapacidad futura. La HIV aparece en la primera semana de vida en los prematuros de menores de 32 SG y una de las principales causas es la fragilidad de la vasculatura de la matriz germinal. Una de las consecuencias de HIV es la hipertensión intracraneal y existe asociación entre la gravedad de la HIV y mayor estadio de la ROP. Los prematuros con hipertensión intracraneal mantenida en el tiempo son más susceptibles de desarrollar ROP, probablemente por la reducción del flujo sanguíneo ocular secundario a la hipertensión. El control inicial rápido de la hipertensión intracraneal puede reducir la necesidad de tratamiento de la ROP (68). Hay que tener presente que en la HIV hay una exagerada respuesta inflamatoria que también se ha asociado a un elevado riesgo de ROP grave (65).

Por otra parte la ROP grave se ha asociado a menores volúmenes del cerebelo y del tronco encefálico que conlleva resultados más pobres sobre el neurodesarrollo en los primeros dos años de vida (69). Este hecho se puede explicar porque la retina y el cerebro se desarrollan rápidamente en el tercer trimestre de embarazo y son susceptibles de cualquier agresión que se produzca, como es el nacimiento prematuro. Las concentraciones bajas de IGF1, la inflamación, la infección, la hiperoxia y la hipoxia y la malnutrición postnatal no ayudan a revertir esta situación, más bien al contrario (69,70).

1.2.5.6.6 Ductus arterioso persistente

Los neonatos con ductus arterioso persistente (DAP) presentan un by-pass que reduce la perfusión sistémica y provoca un hiperflujo pulmonar. La hipoperfusión sistémica tiene un efecto nocivo sobre los órganos como el hígado, intestino y riñón, que puede evolucionar a fallo hepático, insuficiencia renal y activación de mecanismos compensatorios con incremento del riesgo de ECN. La perfusión cerebral también se puede ver afectada, lo cual se traduce en una oxigenación cerebral deficiente, con aumento de riesgo de HIV. Paralelamente se puede provocar hipoxia en la retina, induciendo el desarrollo o la progresión de la ROP (71).

El DAP es un factor de riesgo independiente para la ROP grave (44).

El tratamiento clásico del DAP se basa en la administración por vía intravenosa de fármacos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas como la indometacina o ibuprofeno, para pasar a la ligadura quirúrgica en caso de no respuesta al tratamiento farmacológico. Hasta el momento no se ha podido establecer una relación entre tratamiento farmacológico o ligadura quirúrgica con la ROP (26).

1.3 ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3

1.3.1 DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y NOMENCLATURA DE LOS ÁCIDOS GRASOS

Un ácido graso (AG) es una biomolécula formada por una cadena hidrocarbonada lineal, de diferente longitud y con un grupo carboxilo en un extremo. Según el número de insaturaciones de la cadena hidrocarbonada los AG pueden clasificarse en

saturados, monoinsaturados y poliinsaturados (*Polyunsaturated Fatty Acid*, PUFA). Los PUFA contienen dos o más dobles enlaces separados siempre por grupos metileno.

Se consideran AG de cadena corta si tienen menos de 8 átomos de carbono, de cadena media si tienen entre 9 y 12 átomos de carbono y de cadena larga si tienen más de 12 átomos de carbono.

Los AG se clasifican según el número de carbonos, el número de dobles enlaces y la proximidad del primer doble enlace al metilo terminal lo cual indica la serie omega a la que pertenece (72). Su estructura química se abrevia indicando el número de carbonos, el número de dobles enlaces y la serie omega.

Se presenta un resumen de los principales AG de importancia nutricional, con su número lipídico, el grado de saturación y la serie omega a la que pertenecen (73) (**Tabla 6**).

Tabla 6. Principales AG de importancia nutricional (73)**Ácidos grasos de importancia nutricional**

	Número lipídico	Saturación	Omega
Ácidos grasos de cadena media			
Caprílico	C8:0	Saturado	
Cáprico	C10:0	Saturado	
Láurico	C12:0	Saturado	
Ácidos grasos de cadena larga			
Mirístico	C14:0	Saturado	
Palmítico	C16:0	Saturado	
Palmitoleico	C16:1	Monoinsaturado	7
Esteárico	C18:0	Saturado	
Oleico	C18:1	Monoinsaturado	9
Linoleico	C18:2	Poliinsaturado	6
α -Linolénico	C18:3	Poliinsaturado	3
Araquidónico (AA)	C20:4	Poliinsaturado	6
Eicosapentaenoico (EPA)	C20:5	Poliinsaturado	3
Docosahexaenoico (DHA)	C22:6	Poliinsaturado	3

Se presentan las estructuras químicas de los 3 AG (EPA, DHA y AA) que tienen importancia fisiológica porque forman parte de complejos proteína-lípidos, son sustratos de eicosanoides y actúan como ligandos a factores de transcripción (**Figura 4**).

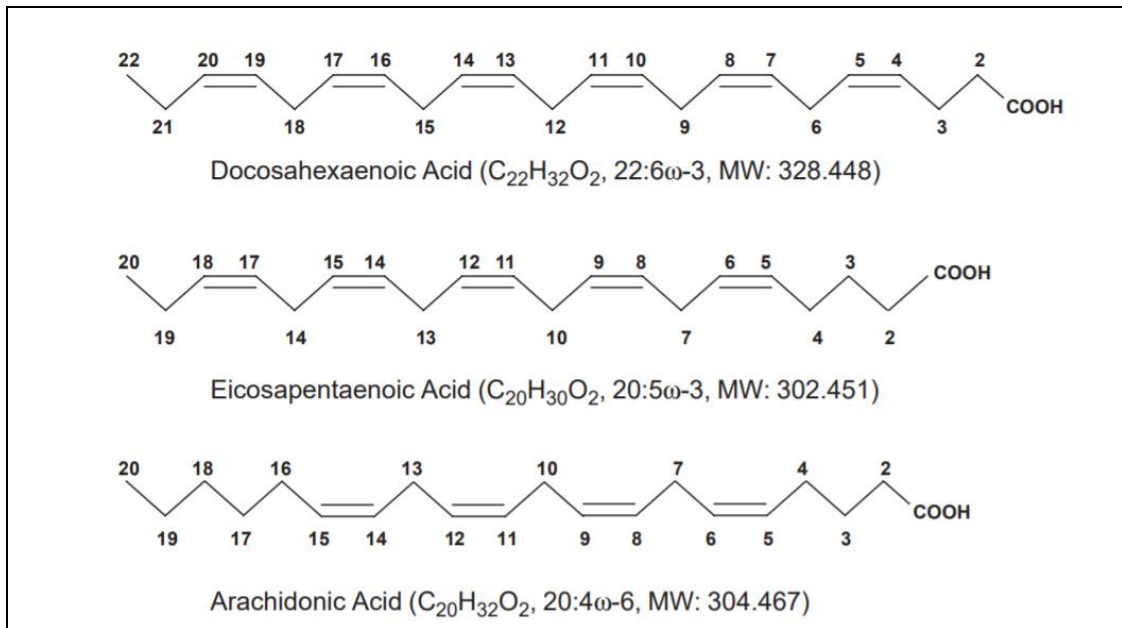


Figura 4. Estructuras químicas de EPA, DHA y AA (72)

1.3.2 IMPORTANCIA DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 EN LA PREMATURIDAD

De todos los AG que existen, los hay que se consideran esenciales porque son necesarios para el desarrollo y la función corporal, y los humanos no podemos sintetizarlos, sino que sus precursores deben ser aportados a través de la dieta y en el caso de los fetos, recibirlos a través de la placenta.

En la naturaleza existen dos familias de AG esenciales, los omega 3 y los omega 6, que tienen el primer doble enlace en el carbono en posición omega 3 y omega 6 respectivamente. Estos AG esenciales son de cadena larga poliinsaturados, se conocen como LCPUFA (*Long Chain Polyunsaturated Fatty Acid*) y son sintetizados gracias a la acción de desaturasas y elongasas (**Figura 5**).

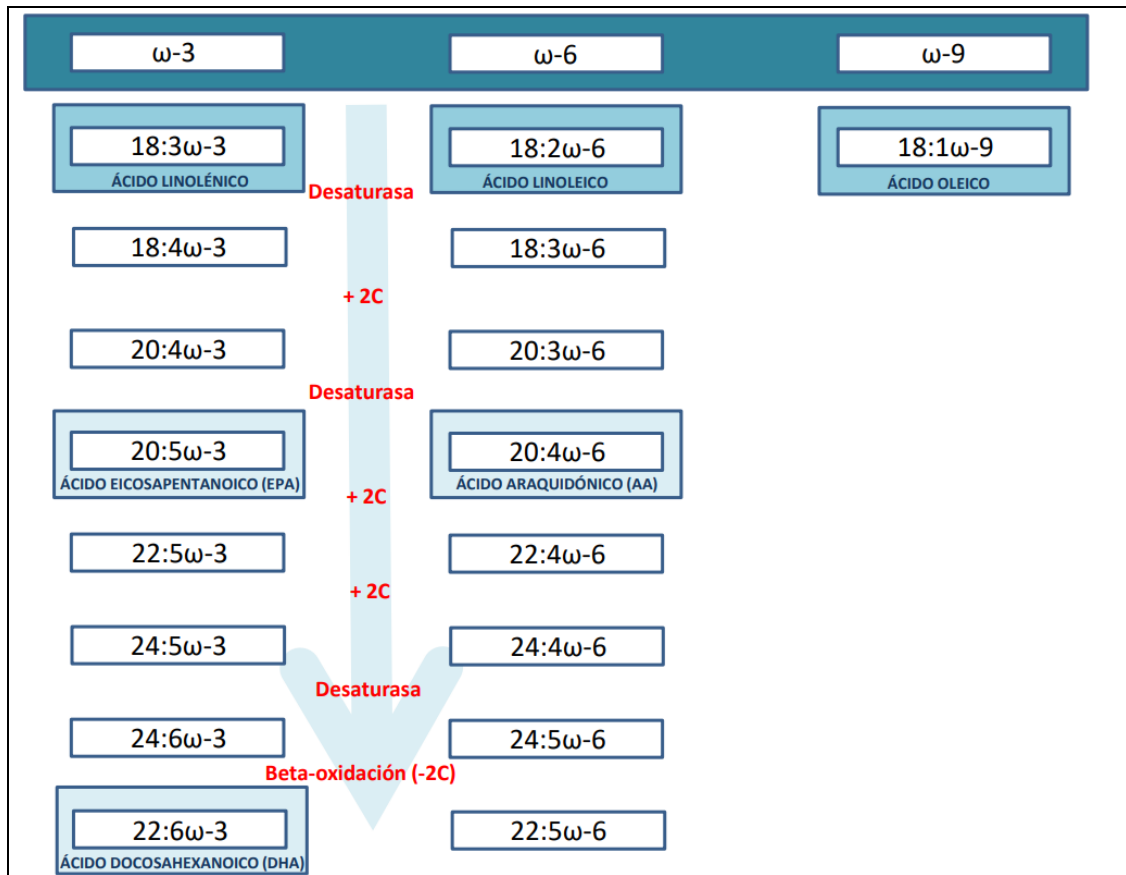


Figura 5. Rutas biosintéticas de los ácidos grasos omega 3, omega 6 y omega 9 (Adaptado de (74))

Los LCPUFA tienen 2 funciones principales:

- Mantener las membranas celulares de los tejidos.

Los LCPUFA son los componentes estructurales y funcionales de la bicapa fosfolipídica de las membranas celulares. El DHA y el AA son componentes esenciales de la membrana celular del endotelio vascular, del cerebro y del sistema visual. El DHA y el AA son los LCPUFA más abundantes en el sistema nervioso central: un 20% del peso de la retina y un 10-15% del peso de córtex cerebral corresponden a DHA. El AA supone un 10% del peso de la retina (75). El DHA y el AA son AG esenciales que se transfieren al feto en el tercer trimestre de embarazo junto con otros factores de crecimiento. El nacimiento prematuro interrumpe su traspaso desde la placenta y por esto los prematuros presentan un déficit muy rápido. Por otra parte, el 70% de la energía que se aporta al prematuro, se destina a su desarrollo cerebral y el cerebro contiene un 60% de lípidos. Por eso no sorprende que en esta

situación de estrés por el crecimiento tan rápido, no se pueda asegurar la integridad de las membranas celulares (76,77). Los déficits de DHA y AA pueden contribuir a las complicaciones de la prematuridad; su déficit en la primera semana de vida se asocia a un mayor riesgo de ROP, DBP y leucomalacia y se sugiere suplementar la dieta de la madre antes del parto y al neonato prematuro para cambiar la evolución de estas complicaciones (77). El foco de las investigaciones se centra en el DHA porque es uno de los principales componentes funcionales y estructurales de las membranas del segmento externo de los fotorreceptores de la retina que incrementa la fluidez de la membrana, modifica la movilidad de las proteínas y la actividad de los enzimas (78).

- Dar lugar a los eicosanoides.

Las prostaglandinas, los tromboxanos y los leucotrienos participan como mediadores en el sistema nervioso central, en los procesos inflamatorios y en la respuesta inmunitaria. En la **Figura 6** se esquematiza la vía metabólica de los LCPUFAs de las series omega 3 y omega 6 y la acción de la ciclooxigenasa (COX) y la lipoxigenasa (LOX)

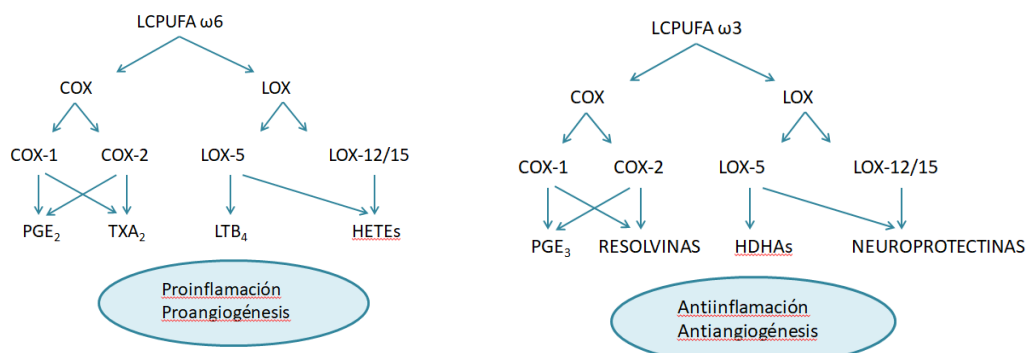


Figura 6. Esquema de las vías de la COX y la LOX sobre los LCPUFA omega 6 y omega 3. COX, ciclooxigenasa; LOX, lipooxigenasa; PGE, prostaglandina; TXA, tromboxano; LT, leucotrieno; HETE, hidroxieicosatetraenoico; HDHA, hidroxidocosahexaenoico. (Adaptado de (75)).

Los LCPUFAs omega 3 y 6, cuando están libres, son rápidamente metabolizados por las enzimas COX y LOX, que generan metabolitos con diferentes acciones según provengan de la serie omega 3 o de la serie omega 6. La neuroprotectina y las

resolvinas tienen propiedades citoprotectoras y antiinflamatorias y a concentraciones fisiológicas reducen la neovascularización patológica (79). Por otra parte, el ácido hidroxidocosahexaenoico (HDHA) inhibe la angiogénesis; este hecho fue demostrado por *Sapieha* (80) en un modelo murino. En definitiva, los LCPUFA omega 3 cuentan con beneficios porque reducen la angiogénesis y disminuyen la concentración de triglicéridos, producen citoprotección, y disminuyen el estrés oxidativo y la inflamación (11).

1.3.3 ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 Y DIETA ENTERAL

Los prematuros presentan un déficit de DHA muy poco tiempo después del nacimiento debido a las reducidas concentraciones de AA y DHA que han recibido intraútero, a la ineficiente conversión de los precursores de los AG porque los sistemas enzimáticos de elongación y desaturación no están completamente desarrollados, al menor aporte tras el nacimiento por una inadecuada ingesta oral o aporte parenteral por periodos prolongados de tiempo, y por las elevadas necesidades consecuencia de su rápido crecimiento (81). Por otra parte, la grasa, que es el principal reservorio de AG omega 3 y 6, en el prematuro es casi inexistente (75).

Los requerimientos de DHA en prematuros y neonatos todavía no han sido establecidos pero deberían imitar los de la lactancia materna. La leche humana contiene DHA aunque su concentración es variable, entre 0,17-1,99% del total de AG, dependiendo del tipo de dieta de cada zona geográfica (81). Se recomienda la ingesta de 200 mg/día a las madres que lactan (74,82).

Un metaanálisis concluye que la alimentación exclusiva o parcial con leche humana protege frente a cualquier estadio de ROP si se compara con la alimentación con leche de fórmula (26). Pero la leche humana puede no cubrir las necesidades para el correcto desarrollo de los prematuros. En un estudio reciente (83) se ha demostrado que la propia leche de la madre de un prematuro contiene una concentración más elevada de DHA que la leche humana de banco que procede de donaciones de leche madura y se recomienda una ingesta de al menos 450 mg de DHA al día en las embarazadas y madres lactantes para conseguir unas concentraciones adecuadas de DHA en la leche y asegurar un neurodesarrollo y un crecimiento óptimos. Se ha observado que si las madres lactantes toman suplementos de DHA (1.000 mg al día)

se incrementa la concentración de DHA en su leche, y el consumo de esta leche enriquecida con DHA disminuye los marcadores de la inflamación en los prematuros extremos, pero no se ha demostrado si disminuye la incidencia de ROP (84).

La dieta puede modificar el contenido en LCPUFAs de la retina y por tanto parece razonable pensar que las modificaciones de los aportes de lípidos en la dieta pueden ejercer un papel preventivo en el desarrollo de la ROP. Los suplementos enterales de DHA (75 mg/kg/día) en prematuros cuyo peso está entre 1.000 y 1.499 g no afectan al riesgo de desarrollar ROP aunque se asocia a un menor riesgo de ROP proliferativa (85). En un ensayo clínico (86) en el que participaron 160 prematuros de menos de 1.500 g de peso al nacimiento y menos de 32 semanas de EG, se administró por vía enteral 300 mg de lípidos omega 3 al día o placebo. La frecuencia de ROP en el grupo omega 3 fue del 7,5% y del 20% en el grupo control ($p = 0,021$). En cuanto a la gravedad de la ROP, en el grupo omega 3, 2 pacientes presentaron ROP grado 1, y 4 ROP grado II. Para el grupo control, 6 pacientes tuvieron ROP grado 1, otros 6 ROP grado 2 y 4 ROP grado 3. La diferencia entre los dos grupos fue significativa ($p = 0,001$). Los suplementos con omega 3 puede ser una buena opción de tratamiento de la ROP. En un ensayo clínico multicéntrico (87) realizado en prematuros de EG <28 semanas, se determinó si la suplementación oral con AA y con DHA (100 mg/kg/día y 50 mg/kg/día respectivamente) hasta las 40 semanas postmenstruales, reducía la incidencia de ROP. Este ensayo concluyó que los suplementos, comparados con el cuidado estándar, disminuían el riesgo de ROP grave en un 50%.

Sin embargo, en un ensayo clínico con 1.273 pacientes (88), la administración de DHA por vía enteral a dosis de 60 mg/kg/día en prematuros <29 SG no afectó al desarrollo de la ROP de estadio ≥ 3 ni tampoco a la necesidad de tratamiento de la ROP.

Existe una necesidad clara de administrar suplementos de DHA a los prematuros y es especialmente importante en la primera semana de vida, porque aunque se alimenten con leche humana de banco, el aporte de DHA es insuficiente en esta etapa (83). Optimizar los aportes de DHA postnatalmente mejoraría la visión y el neurodesarrollo de los prematuros extremos (76). Los tratamientos con omega 3 parecen una opción terapéutica válida, aunque lo ideal es la prevención, creando un entorno similar al útero materno que permita un crecimiento y maduración normales (78).

1.3.4 EMULSIONES LIPÍDICAS DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL

La nutrición parenteral es el método de alimentación artificial que libera los nutrientes directamente a la circulación sanguínea, evitando el tracto digestivo. Para los neonatos prematuros, es el método que se utiliza hasta conseguir la alimentación completa por vía enteral. Tras el nacimiento prematuro, iniciar la nutrición parenteral inmediatamente es vital para aportar los nutrientes que súbitamente deja de aportar la placenta y para alcanzar un crecimiento y desarrollo adecuados.

La nutrición parenteral se diseña con diferentes componentes. Los carbohidratos, las proteínas y los lípidos forman el grupo de los macronutrientes y se aportan en forma de soluciones de glucosa, soluciones de aminoácidos y emulsiones lipídicas. Los elementos traza y las vitaminas forman el grupo de los micronutrientes. La nutrición parenteral también proporciona la fluidoterapia necesaria.

Los lípidos son parte indispensable de la nutrición parenteral, porque aportan mucha energía en poco volumen y lo hacen a partir de soluciones isoosmolares. Los lípidos de la nutrición parenteral aportan 9 kcal/g, pero los agentes emulgentes pueden sumar 1 kcal/g más. Las emulsiones lipídicas se presentan en dos concentraciones, 10 y 20%, pero ésta última es la preferida por su menor contenido en fosfolípidos.

Se recomienda que los lípidos aporten del 25 al 40% de las calorías no proteicas de la nutrición parenteral. Se inician con aportes de 0,5-1 g/kg de peso/día incrementando en 0,5-1 g/kg de peso/día hasta un máximo de 3-3,5 g/kg de peso/día, monitorizando la concentración de triglicéridos plasmáticos (89).

Existen diferentes tipos de emulsiones lipídicas según el origen de los aceites utilizados (**Tabla 7**). Así, las especialidades comercializadas se basan en aceite de soja, una mezcla de oliva y de soja, y una mezcla de soja, MCT, oliva y pescado, de manera que cada una de ellas aporta diferentes LCPUFAs. Existe una especialidad extranjera (Omegaven®), que está basada en aceite de pescado exclusivamente.

Tabla 7. Tipos de lípidos comercializados en España con las concentraciones de omega 3 y DHA (73)

Composición media de las emulsiones lipídicas al 20% para nutrición parenteral						
Especialidades	Intralipid® Soyacal®	Lipofundina® LCT/MCT®	Clinoleic®	Structolipid®	Lipoplus®	SMOFlipid®
Origen del aceite (%)						
Soja	100	50	20	64	40	30
Coco	--	50	--	36	50	30
Oliva	--	--	80	--	--	25
Pescado	--	--	--	--	10	15
Composición de ácidos grasos (%)						
Caprílico C8:0	--	29	--	26	30	16
Cáprico C10:0	--	20	--	10	20	11
Láurico C12:0	--	1	--	--	--	--
Mirístico C14:0	--	--	--	--	--	1
Palmítico C16:0	11	7	12	7	6	9
Palmitoleico C16:1	--	--	1	--	--	1
Esteárico C18:0	4	2	2	3	3	3
Oleico C18:1	24	11	65	14	8	28
Linoleico C18:2	53	26	17	35	24	19
Linolénico C18:3	8	4	3	5	4	2
Araquidónico C20:4	1	0,5	0,5	--	--	0,5
EPA C20:5	--	--	--	--	3	2
DHA C22:6	--	--	--	--	2	2
a-Tocoferol mg/L	25	200	30	10	190	200
Ratio a-Tocoferol / PUFA mg/g	0,2	3,25	0,75	0,15	2,9	3,9
Relación omega6 / omega3	7	7	9	7	2,7	2,5
Año de comercialización en España	1.966	1.991	1.998	2.000	2.005	2.005

1.3.5 ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS OMEGA 3 DE LOS LÍPIDOS DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL Y LA ROP

Los prematuros necesitan DHA porque la retina tiene un elevado contenido; a la vez, el DHA es el precursor del 4HDHA con propiedades antiangiogénicas. Por tanto el beneficio del DHA sería doble. Si administramos lípidos en la nutrición parenteral que contengan DHA cubrimos las necesidades básicas de los primeros días o semanas de vida y reducimos la comorbilidad asociada a la prematuridad.

A continuación se revisa la bibliografía relevante publicada sobre la influencia del tipo de lípidos de la nutrición parenteral en la ROP.

Pawlik et al (90) diseñan un estudio observacional que compara la seguridad y la eficacia de dos emulsiones lipídicas intravenosas: una mezcla de aceite de soja y de oliva junto con aceite de pescado y otra de aceite de soja y de oliva. Se incluyeron 40 pacientes de peso <1.250 g y menores de 32 SG al nacimiento y se les administró nutrición parenteral desde el primer día de vida con la mezcla de aceite de soja y de oliva y de pescado (50% del volumen de la mezcla fue Clinoleic® al 20% y 50% del volumen de la mezcla fue Omegaven® al 10%). Se tomó una cohorte histórica de 44 prematuros a los que se les administró los lípidos de la nutrición parenteral de aceite de soja y de oliva. Los dos grupos de pacientes eran comparables en cuanto a datos demográficos, características clínicas y tratamientos convencionales. Se excluyeron los prematuros con malformaciones congénitas, con errores innatos del metabolismo y con infecciones congénitas. El aporte inicial de lípidos fue 0,5 g/kg/día para los menores de 1.000 g de peso y de 1 g/kg/día para los mayores de 1.000 g de peso. El aporte se fue incrementando cada día en 0,5-1 g/kg/día hasta llegar a los 3-3,5 g/kg/día. En función de la situación clínica y de la tolerancia, iniciaron la nutrición enteral con leche materna. El objetivo primario fue la aparición de ROP y necesidad de tratamiento con láser y la colestasis durante la hospitalización. Los objetivos secundarios fueron: infecciones, tratamiento del DAP, HIV, DBP, número de días de estancia hospitalaria y de nutrición parenteral. Las tasas de ROP fueron similares en los dos grupos: 32,5% (n=13) en el grupo experimental y 36,3% (n=16) en el grupo histórico, pero sólo 3 pacientes del grupo experimental necesitaron tratamiento con láser frente a 12 del grupo histórico. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (p=0,023). Los autores concluyen que existe un menor riesgo de tratamiento con láser

de la ROP para el grupo que recibió nutrición parenteral con lípidos que contenían aceite de pescado.

Pawlik et al (91) en este caso diseñan un ensayo clínico para confirmar los resultados que habían observado en el estudio anterior. Los pacientes de menos de 1.250 g al nacimiento y menores de 32 SG se aleatorizaron para recibir nutrición parenteral desde el primer día de vida con la mezcla de aceite de soja y de oliva y de pescado (50% del volumen de la mezcla fue Clinoleic® al 20% y 50% del volumen de la mezcla fue Omegaven® al 10%). Los criterios de exclusión fueron los prematuros con malformaciones congénitas, con errores innatos del metabolismo y con infecciones congénitas. La dosis inicial de lípidos para los 2 grupos fue de 1 g/kg/día y se fue incrementando a razón de 0,5 g/kg/día para los menores de 1.000 g de peso y a 1 g/kg/día para los mayores de 1.000 g de peso. La dosis final alcanzada para los dos grupos fue de 3,5 g/kg/día. En función de la situación clínica y de la tolerancia, iniciaron la nutrición enteral con leche materna. El objetivo primario fue demostrar que los lípidos con aceite de pescado reducen la necesidad de tratamiento con láser de la ROP. Como objetivos secundarios, los lípidos con aceite de pescado disminuyen la colestasis y aumentan las concentraciones de DHA en eritrocitos y plasma. Participaron 60 pacientes en el brazo de estudio y 70 en el brazo control. En el grupo de estudio, 19 pacientes desarrollaron ROP y 9 necesitaron tratamiento. En cambio, en el grupo control, 26 pacientes desarrollaron ROP pero 22 necesitaron tratamiento. Por tanto, el tratamiento con láser fue utilizado el doble en el grupo control (RR 0,48; IC 95% 0,24-0,96). Esta investigación demuestra que la emulsión lipídica de la nutrición parenteral que contiene aceite de pescado disminuye la gravedad de la ROP.

Beken et al (92) diseñan un ensayo clínico para investigar si los lípidos que contienen aceite de pescado (SMOFlipid®) administrados desde el primer día de vida a prematuros de menos de 1.500 g de peso y menores de 32 semanas de EG presentaban menor riesgo de ROP en comparación con el grupo que recibía lípidos de aceite de soja (Intralipid®). Los criterios de exclusión fueron los prematuros con malformaciones congénitas, con errores innatos del metabolismo y con infecciones congénitas. El aporte inicial de lípidos fue 0,5 g/kg/día para los menores de 1.000 g de peso y de 1 g/kg/día para los mayores de 1.000 g de peso. El aporte se fue incrementando cada día en 0,5-1 g/kg/día hasta llegar a los 3 g/kg/día. En función de la situación clínica y de la tolerancia, iniciaron la nutrición enteral con leche materna. El

objetivo primario fue el desarrollo de ROP y necesidad de tratamiento con láser. Los objetivos secundarios fueron: colestasis, infecciones, ECN, HIV y DBP. Participaron 80 prematuros, 40 en cada grupo. Las características maternas y perinatales eran comparables para los dos grupos. Dos pacientes del grupo SMOFlipid® (5%) y 13 del grupo Intralipid® (32,5%) desarrollaron ROP. En cada grupo, sólo 1 paciente necesitó tratamiento con láser. En un análisis multivariante, se demostró que recibir una nutrición parenteral con lípidos de aceite de pescado disminuye el riesgo de desarrollo de ROP (OR: 0,76, IC95% (0,06-0,911), $p=0,04$).

El grupo de *Vlaardingerbroeck et al* (93) diseñan un ensayo clínico randomizado para evaluar la eficacia y la seguridad de SMOFlipid® comparado con Intralipid®. Se incluyeron prematuros de peso inferior a 1.500 g al nacimiento que precisaron nutrición parenteral. El grupo de estudio recibió SMOFlipid®, el primer día a dosis de 2 g/kg/día y el día siguiente se incrementó hasta 3 g/kg/día. La pauta fue la misma para el grupo control que recibió Intralipid®. El objetivo principal fue determinar las diferentes concentraciones plasmáticas de ácidos grasos (triacilgliceroles y fosfolípidos). Los objetivos secundarios fueron la seguridad medida a través de los parámetros bioquímicos y hematológicos, la concentración de fitoesteroles y la situación clínica final. Participaron 96 prematuros, 48 en cada grupo. Como resultados se observaron mayores concentraciones de DHA y EPA en los días 6 y 14 en el grupo de estudio respecto al grupo control; en cambio, no hubo diferencias en la concentración de AA a lo largo del tiempo. En el grupo control 2 pacientes desarrollaron ROP de estadio ≥ 3 (4%), frente a ninguno del grupo de estudio, y esta diferencia era estadísticamente significativa ($p=0,494$).

D'Ascendo et al (94) publican un ensayo clínico para comparar las concentraciones plasmáticas de los ácidos grasos y la tolerancia tras la administración de SMOFlipid® o de Intralipid® en la nutrición parenteral. Participaron 80 prematuros de <1.250 g de peso que se randomizaron para recibir SMOFlipid® o Intralipid® a dosis de 2,5 ó 3,5 g/kg/día en cuatro grupos. Todos los grupos iniciaron la nutrición parenteral en la primera hora de vida. El objetivo primario fue medir la concentración plasmática de DHA el día 7 postnatal. Los parámetros clínicos se recogieron como parte de la rutina de los pacientes incluidos, entre los que se encuentra la incidencia de ROP de estadio ≥ 3 . Los prematuros que recibieron SMOFlipid® presentaron mayores concentraciones

plasmáticas de DHA y EPA y menores de AA. En cuanto a la ROP, en ninguno de los 4 grupos se diagnosticó ningún caso.

Najm et al (95) diseñaron un ensayo clínico para comparar los efectos de las emulsiones parenterales de aceite de pescado (SMOFlipid®) y de aceite de oliva (Clinoleic®) sobre la ROP y otras morbilidades y crecimiento. Se incluyeron prematuros de menos de 28 semanas de EG y se excluyeron los que presentaron malformaciones congénitas. La nutrición parenteral total se inició tan pronto como fue posible tras el nacimiento. La dosis de lípidos inicial fue de 1 g/kg/día y se fue incrementando hasta los 2 g/kg/día. En función de la situación clínica y de la tolerancia, iniciaron la nutrición enteral con leche materna. El objetivo primario del estudio fue determinar y comparar los perfiles de las concentraciones séricas de PUFAs (DHA, EPA, y AA) así como la ROP, DBP, ECN, DAP, sepsis y el crecimiento entre los grupos de pacientes que recibieron nutrición parenteral con lípidos de aceite de oliva y lípidos de aceite de pescado. Se incluyeron 90 pacientes que se randomizaron en bloques de 20 ajustando por EG para que los dos grupos de estudio tuvieran el mismo número de participantes. De los 78 pacientes que sobrevivieron al estudio, 41 recibieron SMOFlipid® y 37 Clinoleic®. En el grupo SMOFlipid® 33 pacientes (80%) desarrollaron ROP, y en el grupo Clinoleic® fueron 28 (78%). Los casos de ROP grave fueron 18 (44%) para SMOFlipid® y 13 (35%) para Clinoleic®. Estas diferencias no eran estadísticamente significativas en ningún caso ($p = 0,40$ y $p = 0,29$ respectivamente). No se observó ninguna asociación entre el tipo de emulsión lipídica y la frecuencia de ROP ni con su gravedad.

Unal et al (96) en un estudio observacional prospectivo, examinan el estrés oxidativo y la morbilidad en prematuros que recibían Clinoleic® o SMOFlipid® en sus nutriciones parenterales. Participaron prematuros de EG <32 semanas, que iniciaron la nutrición en las primeras 24 horas de vida a dosis de 1 g/kg/día hasta 3 g/kg/día de lípidos. El objetivo primario era evaluar el estrés oxidativo a través de la capacidad antioxidante total, el estado antioxidante total y el índice de estrés oxidativo. Los objetivos secundarios eran los parámetros de morbilidad como: duración de la ventilación mecánica y de la ventilación no invasiva, duración de la oxigenoterapia, DAP con necesidad de tratamiento, HIV grado ≥ 3 , leucomalacia intraventricular, sepsis, ECN de grado ≥ 2 , colestasis, duración de la estancia hospitalaria, ROP de estadio ≥ 2 y mortalidad. Participaron 134 prematuros en el grupo Clinoleic® y 93 en el grupo

SMOFIipid®. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en ninguno de los parámetros evaluados. La incidencia de ROP en cualquier estadio para el grupo Clinoleic® fue 32,5% y para SMOFIipid® 29,4% ($p=0,638$) y la ROP de estadio ≥ 2 fue de 11,7% y 9,4% respectivamente ($p=0,607$).

El grupo de *Techasatid* (97) diseñan un ensayo clínico para comparar los efectos de los lípidos de aceite de pescado y de los de soja que incluyen la nutrición parenteral sobre la incidencia de colestasis, el crecimiento y la morbilidad neonatales. Se incluyeron prematuros de peso <1.250 g menores de 30 SG y que necesitaran nutrición al menos 7 días. Se excluyeron los que presentaron infección congénita, asfixia perinatal, anomalías congénitas, HIV, trombocitopenia, shock o alteraciones renales y hepáticas. El objetivo primario fue determinar la incidencia de colestasis y los objetivos secundarios fueron la mortalidad, la DBP, días de ventilación, ROP, ECN, DAP con necesidad de tratamiento, HIV, estancia hospitalaria y parámetros de crecimiento. Participaron 22 prematuros en cada grupo. Un paciente del grupo de estudio y 2 del grupo control desarrollaron colestasis, pero esta diferencia no era estadísticamente significativa. De los objetivos secundarios y respecto a la ROP, 7 pacientes del grupo de estudio la presentaron (31,8%), frente a 6 del grupo control (27,3%). Esta diferencia tampoco era estadísticamente significativa ($p=0,556$). En cada grupo, 2 pacientes presentaron ROP con necesidad de tratamiento. No se ha podido demostrar un efecto protector de los lípidos de aceite de pescado sobre la incidencia de ROP ni sobre la necesidad de tratamiento de la ROP.

Löfqvist et al (98) plantean estudiar la asociación entre el riesgo de ROP y las concentraciones circulantes de PUFAs omega 3 y omega 6. Tras el análisis de las muestras séricas se observó que el área bajo la curva (AUC) para el AA era inferior en aquellos prematuros que desarrollaron ROP, comparado con los prematuros que no tenían ROP en el primer mes de vida (media 34,05 IC95% (32,10-36,00) vs 37,15 IC95% (34,85-39,46), $p < 0,05$). Además a las 32 semanas de edad postmenstrual las concentraciones de AA seguían siendo inferiores en los prematuros con ROP grave, respecto a los que no tenían ROP (media 7,06 IC95% (6,60-7,52) vs 8,74 IC95% (7,80-9,67) $p < 0,001$). Existe por tanto, una asociación entre la concentración sérica de AA y ROP indicando que una baja concentración sérica de AA puede estar implicada en la patogénesis de la ROP.

Repa et al (99) realizan un ensayo clínico para determinar si los lípidos de aceite de pescado de las nutriciones parenterales reducen la incidencia de colestasis asociada a la nutrición parenteral. Se incluyeron los prematuros de peso al nacimiento <1.000 g y se excluyeron los pacientes con colestasis anterior a la intervención y aquellos con situaciones clínicas asociadas a colestasis. Los pacientes se randomizaron para recibir un tipo de lípidos u otro. El objetivo primario fue determinar la incidencia de colestasis asociada a la nutrición parenteral y como secundarios las morbilidades neonatales entre las que se encontraba la ROP. Participaron 223 pacientes, 110 en el grupo SMOFlipid® y 113 en el grupo Intralipid®. La colestasis asociada a la nutrición parenteral fue un 36% inferior en el grupo SMOFlipid®, comparado con el grupo Intralipid®. De los objetivos secundarios, respecto a la ROP, en el grupo SMOFlipid® 60 prematuros presentaron ROP (58%) y 50 del grupo Intralipid® (55%) ($p = 0,69$). ROP grave con necesidad de tratamiento la presentaron 9 (8%) y 10 (9%), respectivamente, $p = 0,79$. No se ha podido demostrar un efecto protector de los lípidos de aceite de pescado sobre la incidencia de ROP ni sobre la necesidad de tratamiento de la ROP.

El grupo de *Choudhary et al* (100) comparan retrospectivamente los resultados clínicos de dos épocas diferentes, en la primera utilizando lípidos de aceite de soja (Intralipid®) y en la segunda lípidos de aceite de pescado (SMOFlipid®). Participaron prematuros de EG <32 semanas alimentados con nutrición parenteral durante un mínimo de 14 días, iniciando en las primeras 24 horas de vida. La emulsión de lípidos podía alcanzar una dosis máxima diaria de 4 g/kg. Los objetivos fueron determinar la mortalidad, la incidencia de colestasis, de DAP con necesidad de tratamiento, DBP, HIV de grado 3-4, leucomalacia periventricular, ROP con necesidad de tratamiento, ECN y sepsis. Entre los objetivos secundarios figuraba la ROP en cualquier estadio. Participaron 123 prematuros en la época de Intralipid® y 99 en la época SMOFlipid®. No hubo diferencias entre las dos épocas excepto para la sepsis, que tuvo una incidencia significativamente más elevada para la época Intralipid®. No hubo diferencias en la ROP con necesidad de tratamiento. En cuanto a la ROP en cualquier estadio, sí se observó una diferencia entre las dos épocas, pero mayor para la época SMOFlipid® (39% frente a 54%, $p=0,03$).

Tu et al (101) en su estudio retrospectivo comparan los resultados de dos épocas usando dos tipos de emulsiones lipídicas sobre la ROP. En la primera época se

utilizaron en las nutriciones parenterales lípidos de aceite de soja (Lipovenoes®) y en la segunda, de aceite de pescado (SMOFlipid®). Se incluyeron los prematuros de menos de 1.500 g de peso y que se les administró nutrición parenteral al menos durante 7 días. Se excluyeron los pacientes con malformaciones congénitas, metabolopatías y cardiopatías congénitas cianóticas. La dosis de lípidos, tanto en la época 1 como en la 2, se incrementó gradualmente hasta un máximo de 3 g/kg/día. En función de la situación clínica y de la tolerancia, iniciaron la nutrición enteral. El objetivo primario fue medir la incidencia de ROP y el número de pacientes que necesitaron tratamiento intravítreo con bevacizumab. Como objetivos secundarios se compararon los resultados de DBP, ECN, HIV, necesidades de oxígeno, duración de la nutrición parenteral total y sepsis tardía. Participaron 396 prematuros, 203 en la época 1 con lípidos de aceite de soja y 193 en la época 2 con lípidos de aceite de pescado. Las características demográficas de los dos grupos no tenían diferencias estadísticamente significativas. Como resultados obtienen una menor incidencia de ROP (24,1 vs 11,4%, $p < 0,001$), y una menor necesidad de tratamiento con bevacizumab (12,8 vs 5,5%, $p = 0,001$) en la época 2. En el análisis de regresión logística multivariante, el tipo de lípidos utilizados tenía un impacto en la incidencia de ROP (OR 0,178 (IC95% 0,095-0,330), $p < 0,001$). La administración de lípidos de aceite de pescado en las nutriciones parenterales se asocia a una menor incidencia de ROP y a una menor necesidad de tratamiento con bevacizumab.

Hsiao et al (102) en un ensayo clínico randomizado prospectivo estudian si los lípidos de la nutrición parenteral con aceite de pescado disminuyen la incidencia de DBP por el mecanismo en que los AG omega 3 modulan la inflamación y la función inmune. Para ello comparan dos grupos de pacientes, el grupo de estudio con SMOFlipid® y el de control con Lipovenoes®. Se incluyeron prematuros de hasta 1.500 g de peso al nacimiento menores de 32 SG y que recibieron nutrición parenteral al menos 7 días iniciando dentro de las primeras 24 horas de vida. Se excluyeron los prematuros con cromosomopatía, cardiopatías congénitas cianóticas, los sometidos a cirugía gastrointestinal, metabolopatías y sepsis al ingreso. La dosis de lípidos para los dos grupos fue de 1 g/kg/día el primer día, 2 g/kg/día el segundo y 3 g/kg/día hasta el día 7. El objetivo primario fue comparar el efecto de los dos tipos de lípidos sobre la función inmunitaria, midiendo a las 24 horas y en el día 8 de vida IL-1 β , la IL-6 en suero y en el fluido del lavado broncoalveolar. Como objetivos secundarios se estudió la mortalidad, los días de ventilación, los días dependientes de oxígeno, la ganancia

de peso, la función hepática, la colestasis, la DBP, la ROP, la ECN, la HIV y la sepsis tardía. Participaron 60 prematuros, 30 en cada grupo. Las características demográficas de los dos grupos no tenían diferencias estadísticamente significativas. Como resultados se obtuvieron que las concentraciones iniciales de IL-1 β y IL-6 en suero y en fluido broncoalveolar eran similares en los dos grupos, y estas concentraciones se reducían de manera significativa para el grupo de estudio en el día 8. Se demostró que los aceites de pescado tenían efecto sobre la DBP (OR=0,033, IC95%=0,002-0,568, p=0,019). Respecto a las comorbilidades, solo se demostraron diferencias estadísticamente significativas para los días de ventilación y los días dependientes de oxígeno. En el grupo de estudio 6 prematuros desarrollaron ROP y en el grupo control 7 (p=0,75). La administración de lípidos de aceite de pescado en las nutriciones parenterales no se asocia a una menor incidencia de ROP.

Torgalkar et al (103) en un estudio retrospectivo examinan la efectividad de los lípidos de la nutrición parenteral que contienen aceite de pescado sobre la morbilidad de los prematuros de muy bajo peso. Es un estudio retrospectivo que compara dos épocas, la primera en que se utilizó lípidos de soja y la segunda con lípidos de aceite de pescado. Se incluyeron los prematuros de peso <1.500 g o <32 SG al nacimiento que recibieron nutrición parenteral al menos 7 días. Se excluyeron los que presentaban anomalías congénitas o genéticas, que murieron antes o durante la primera semana que recibían lípidos y los que recibieron los dos tipos de lípidos en la nutrición durante el periodo de transición. Las dosis iniciales fueron 1 g/kg/día, con incrementos diarios de 1 g/kg/día hasta un máximo de 3-3,5 g/kg/día. El objetivo primario fue la mortalidad y las morbilidades como la DBP, infección nosocomial, ROP grave y ECN estadios II y III. Como objetivos secundarios se estudió cualquier estadio de ROP, colestasis, osteopenia del prematuro, hipertrigliceridemia, días necesarios para recuperar el peso del nacimiento, duración de la nutrición parenteral y estancia hospitalaria. Participaron 1.297 prematuros de los cuales 680 recibieron Intralipid® y 617 recibieron SMOFlipid®. Como resultados, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los objetivos primarios: 36 (5,3%) pacientes del grupo Intralipid® y 27 (4,4%) del grupo SMOFlipid® desarrollaron ROP en estadio ≥ 3 o con necesidad de tratamiento (p=0,44). Sí se observó una diferencia estadísticamente significativa cuando se determinó la ROP en cualquier estadio: 193 (28,4%) pacientes del grupo Intralipid® y 138 (22,4%) para el grupo SMOFlipid® (p=0,01). Por tanto, no hay

diferencias en cuanto a la ROP grave, pero sí existe una menor incidencia de cualquier estadio de ROP en el grupo que recibió SMOFlipid®.

El grupo de *Yildizdas et al* (104) diseñan un estudio prospectivo randomizado para investigar el efecto de los lípidos con aceite de oliva o de pescado sobre la colestasis, la concentración en enzimas antioxidantes, la peroxidación lipídica y la ROP entre otros objetivos secundarios. El estudio se realizó en prematuros de ≤ 32 semanas de EG y/o 1.500 g de peso al nacimiento y se randomizaron para recibir Clinoleic® o SMOFlipid® en sus nutriciones parenterales iniciadas el primer día de vida a dosis de 1 g/kg/día hasta un máximo de 3,5 g/kg/día. Completaron el estudio 33 pacientes del grupo Clinoleic® y 34 del grupo SMOFlipid® y los autores observaron que la incidencia de colestasis era inferior en el grupo de aceite de pescado ($p=0,011$), que los pacientes de este grupo recuperaban el peso al nacimiento antes ($p=0,006$) pero no había diferencia en la incidencia de ROP ($p=0,582$), ni en la ROP con necesidad de tratamiento ($p=0,999$).

Stramara et al (105) en un estudio de cohortes apareados compararon la seguridad y la eficacia de dos tipos de lípidos de la nutrición parenteral (SMOFlipid® e Intralipid®) sobre la prevención de la colestasis asociada a la nutrición parenteral en neonatos. Los neonatos recibieron lípidos con aceite de pescado y se compararon con una cohorte histórica de pacientes que recibieron lípidos de soja, en relación 1:3. El objetivo primario fue la presencia de colestasis después de iniciar la nutrición parenteral y los secundarios fueron el desarrollo de ROP en cualquier estadio, pruebas hepáticas anormales y colestasis en pacientes con procesos inflamatorios (ECN, sepsis y DBP). En los dos grupos, la dosis de lípidos se inició a 1 g/kg/día y se pudo incrementar hasta 3,5 g/kg/día. Participaron 333 neonatos en el grupo SMOFlipid® y 999 en el grupo Intralipid®. La colestasis asociada a la nutrición parenteral ocurrió en 1,8% de los pacientes del grupo SMOFlipid® y 3,6% en el grupo Intralipid® (RR 0,5, IC95% 0,21-1,18). Para los neonatos de peso $< 2,5$ kg los resultados fueron 2,4% y 4,2% respectivamente (RR 0,56, IC95% 0,21-1,47) y para los prematuros (< 37 semanas de EG) los resultados fueron 2% y 3,6% respectivamente (RR 0,54 IC95% 0,21-1,40). La ROP se diagnosticó en el 2,4% de los pacientes del grupo SMOFlipid® y 3,8% para el grupo Intralipid®, pero esta diferencia no era estadísticamente significativa.

El grupo de *Thanhaeuser* (106) realizaron un análisis secundario de un ensayo clínico randomizado doble ciego, para examinar si los lípidos de aceite de pescado de la nutrición parenteral mejoraba los resultados del neurodesarrollo en prematuros de extremadamente bajo peso frente a los lípidos de soja. El neurodesarrollo se evaluó a los 12 y a los 24 meses de edad corregida. En el ensayo participaron 174 prematuros para la valoración de los 12 meses (86 del grupo de estudio y 88 del grupo control) y 164 prematuros para la valoración de los 24 meses (81 del grupo de estudio y 83 del grupo control). Todos los participantes tenían un peso al nacimiento <1.000 g. Los autores no encontraron diferencias a nivel cognitivo, ni de lenguaje ni motor entre los dos grupos de tratamiento, ni a los 12 ni a los 24 meses de edad corregida. La incidencia de ROP de cualquier estadio y de ROP con necesidad de tratamiento, a los 12 y a los 24 meses de edad corregida, no mostraba diferencias estadísticamente significativas. Se analizaron los datos referentes al subgrupo de prematuros de peso <750 g al nacimiento, y tampoco se pudo demostrar un efecto protector de los lípidos de aceite de pescado sobre la incidencia de ROP en cualquier estadio y ROP con necesidad de tratamiento ni a los 12 ni a los 24 meses de edad corregida.

Tolgalkar et al (107) publican un estudio retrospectivo para comparar los resultados sobre el neurodesarrollo de prematuros extremos que recibieron nutrición parenteral con lípidos de soja o con aceite de pescado. Participaron 340 prematuros en el grupo Intralipid® y 214 en el grupo SMOFlipid®, todos ellos de EG <29 semanas con nutrición parenteral al menos durante 7 días. Las dosis iniciales de lípidos eran 1 g/kg/día que se podían incrementar diariamente hasta un máximo de 3,5 g/kg/día. El neurodesarrollo se evaluó a los 18-24 meses de edad corregida, pero los datos sobre morbilidad en el momento del alta de la unidad de cuidados intensivos, confirmaron que no había diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la incidencia de ROP de estadio ≥ 3 (8,2% para grupo Intralipid® y 7,5% para grupo SMOFlipid®, $p=0,75$).

Otro estudio retrospectivo se llevó a cabo por el grupo de *Hill et al* (108) para evaluar el efecto de los lípidos de aceite de pescado sobre el crecimiento y la morbilidad de los prematuros. Participaron 207 prematuros, 105 pacientes en el grupo de Intralipid® y 102 en el grupo SMOFlipid®, todos ellos de peso al nacimiento <1.500 g que recibieron nutrición parenteral en las primeras 24 horas de vida y con una estancia hospitalaria superior a 28 días. La dosis de lípidos inicial fue de 1 g/kg/día que se

podía incrementar hasta 3 g/kg/día. Se comparó la velocidad de crecimiento y la incidencia de DBP, ROP, HIV, ECN, DAP y sepsis tardía. Los autores no demostraron diferencias entre los dos grupos en la velocidad de crecimiento, ni DBP, ECN, DAP o sepsis tardía. En cuanto a la incidencia de ROP en cualquier estadio, sí existían diferencias entre los dos grupos (59% para Intralipid® y 39% para SMOFlipid®, $p=0,005$); sin embargo estas diferencias no eran estadísticamente significativas para ROP estadio ≥ 3 . La HIV también fue significativamente inferior en el grupo SMOFlipid®.

Qian et al (109) llevan a cabo un estudio retrospectivo para determinar si los lípidos con aceite de pescado de la nutrición parenteral reducen la incidencia de colestasis, ROP y DBP. Se incluyeron 149 prematuros, 78 recibieron lípidos de soja y 71 lípidos de aceite de pescado. Los criterios de inclusión fueron prematuros de peso <1.500 g al nacimiento y que recibieron nutrición parenteral desde las primeras 24 horas de vida durante al menos 14 días consecutivos. Las dosis iniciales de lípidos fueron 0,5 g/kg/día, y se incrementaban diariamente en 0,5 g/kg hasta alcanzar una dosis máxima de 3,5 g/kg/día. Las características demográficas basales no demostraron diferencias entre grupos. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las dos cohortes de pacientes de la incidencia de colestasis, ROP y DBP.

Gharehbaghi et al (110) diseñan un estudio retrospectivo para evaluar el efecto de los lípidos que contienen aceite de pescado sobre la gravedad de la ROP. Se incluyeron 82 prematuros a los cuales se les realizó un examen de fondo de ojo, de los cuales 43 recibieron nutrición parenteral con Intralipid® en una primera época del estudio y 39 con SMOFlipid®, en la segunda época. Fueron prematuros de menos de 2.000 g de peso y menores a las 34 SG al nacimiento, que iniciaron soporte con nutrición parenteral al tercer día de vida. Las características demográficas y las comorbilidades de los dos grupos no presentaban diferencias estadísticamente significativas. Los autores no demostraron diferencias entre los dos grupos en cuanto a la ROP con necesidad de tratamiento ($p=0,51$), zonas afectadas por ROP ($p=0,62$) y enfermedad *plus* ($p=0,38$). Tampoco se hallaron diferencias en los estadios de ROP de los dos grupos ($p=0,41$) pero en el análisis de subgrupos, la ROP estadio 3 fue significativamente inferior en el grupo SMOFlipid® (14% versus 9%; $p=0,04$) y el estadio 0 de la ROP fue significativamente mayor en el grupo SMOFlipid® ($p=0,05$).

Aunque no se puede demostrar un efecto protector de los lípidos de aceite de pescado sobre la ROP con necesidad de tratamiento, sí se observa una menor incidencia de estadio 3 en este grupo. Los autores apuntan que el hecho que el subgrupo de estadio 0 de ROP sea superior en el grupo SMOFlipid®, podría ser explicado por una detención de la evolución de la ROP en las fases iniciales de la enfermedad o incluso una regresión de los estadios 1 y 2.

Otro estudio retrospectivo liderado por *Franco et al* (111) comparan el efecto de dos tipos de lípidos, Intralipid® y SMOFlipid®, sobre el riesgo de fallo intestinal asociado a enfermedad hepática en prematuros alimentados con nutrición parenteral prolongada. El objetivo primario era determinar los cambios en la concentración de bilirrubina directa. Como objetivos secundarios se incluyeron los cambios de concentración en bilirrubina total, la incidencia de colestasis y de otras enfermedades relacionadas con la nutrición parenteral y con la prematuridad. Se incluyeron los prematuros de menos de 2.000 g de peso y menores de 32 SG al nacimiento y que habían recibido al menos 7 días de nutrición parenteral ininterrumpidamente. Participaron 215 pacientes, 110 del grupo Intralipid® y 105 del grupo SMOFlipid®. Los autores no encuentran diferencias entre los dos grupos sobre el objetivo primario, ni en la incidencia de colestasis. La incidencia de ROP no estadio 0 fue mayor en el grupo de Intralipid® (n=20, 18,2%) que sobre el grupo SMOFlipid® (n=8, 7,6%; p=0,036). La incidencia de ROP grave (estadios 3-5) no se pudo comparar por el bajo número de casos. Cuando se incluyó el estadio 0 en el análisis estadístico, el grupo SMOFlipid® seguía presentando menor incidencia de ROP (n=49, 46,7% versus n=90, 81,8%; p<0,001). En un análisis de regresión logística, se ajustó la incidencia de cualquier estadio de ROP por la EG, duración de la nutrición parenteral, y peso al nacimiento, y el riesgo era menor con la emulsión SMOFlipid® (OR 0,21, IC 0,11-0,40).

El trabajo de *Jackson et* (112) compara la incidencia de colestasis asociada a la nutrición parenteral en neonatos que recibieron nutrición parenteral al menos durante 14 días con lípidos de soja (Intralipid®) o de aceite de pescado (SMOFlipid®). El objetivo primario era determinar la incidencia de colestasis asociada a la nutrición parenteral y los secundarios, la prevalencia de las pruebas hepáticas elevadas, el efecto sobre los parámetros del laboratorio, el desarrollo de colestasis por edad y la incidencia de ROP. Se incluyeron 136 neonatos, 55 recibieron Intralipid® y 81 SMOFlipid®. Los neonatos del grupo SMOFlipid® desarrollaron menos colestasis, con

una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,007$). El diagnóstico de ROP en cualquier estadio fue mayor en el grupo SMOFlipid® (27 de 81 pacientes, 33,3%) comparado con el grupo que recibió Intralipid® (12 de 55 pacientes, 21,8%) aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p= 0,18$). Los autores atribuyen esta diferencia a la edad gestacional de los neonatos de los dos grupos, que fue mayor para el grupo Intralipid® (28 frente a 27 semanas de EG media) pero las características demográficas basales de los dos grupos eran similares y esta diferencia en la EG no era estadísticamente significativa ($p=0,62$).

En otro estudio retrospectivo liderado por *Zübariöglu* (113) se compara el efecto de los lípidos de aceite de pescado y de oliva sobre la morbilidad de prematuros de menos de 30 SG al nacimiento. Participaron 47 pacientes en el grupo de Clinoleic® y 44 en el grupo SMOFlipid®. Los criterios de inclusión eran prematuros ≤ 30 SG al nacimiento y peso < 1.500 g que iniciaron nutrición parenteral en las primeras 24 horas de vida durante al menos 14 días de manera ininterrumpida. Los lípidos se iniciaron a dosis de 1 g/kg/día y se incrementaban diariamente en 1 g/kg hasta un máximo de 3 g/kg/día. No hubo diferencias en las características basales demográficas y neonatales de los dos grupos. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar DAP, HIV, sepsis, ECN, colestasis, ROP con necesidad de tratamiento y la mortalidad. Sin embargo, cuando se consideró un resultado compuesto (que incluía la DBP, la ROP con necesidad de tratamiento, la colestasis, la sepsis y la mortalidad) sí se observaba una diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de los lípidos con aceite de pescado ($p=0,043$)

Wang et al (114) diseñan un estudio de cohortes retrospectivo para comparar el efecto de los lípidos de pescado y los de soja sobre la colestasis asociada a la nutrición parenteral. El objetivo primario fue determinar la colestasis asociada a la nutrición parenteral y los objetivos secundarios fueron la incidencia de ROP, de HIV, ECN, DBP, sepsis y mortalidad. Los criterios de inclusión fueron prematuros de peso ≤ 1.250 g y EG ≤ 32 semanas, que recibieron nutrición parenteral en las primeras 24 horas de vida al menos durante 7 días. La primera cohorte recibió lípidos de soja (Lipovenoes®) y la segunda lípidos con aceite de pescado (SMOFlipid®). Ambos grupos iniciaron a dosis de 1 g/kg/día, con incrementos diarios de 1 g/kg hasta un máximo de 3 g/kg/día. Se incluyeron 204 prematuros en el grupo Lipovenoes® y 195 en el de SMOFlipid®. La incidencia de colestasis fue menor para el grupo SMOFlipid® ($p=0,006$), así como la

ROP de estadio 3 ($p < 0,001$) y la DBP ($p = 0,046$), en cambio no hubo diferencias en HIV de grado 3 y 4 ($p = 0,235$), ECN ($p = 0,489$), sepsis ($p = 0,543$) ni en la mortalidad ($p = 0,176$).

En el trabajo de *Biagetti et al* (115) se revisa retrospectivamente el resultado del neurodesarrollo de dos grupos de prematuros que reciben lípidos en la nutrición parenteral desde el nacimiento. El grupo de estudio recibió una de las dos especialidades que contenían aceite de pescado y el grupo control recibió una de las tres especialidades de lípidos pero sin aceite de pescado. El objetivo primario era determinar el desarrollo cognitivo a los dos años de edad corregida utilizando las escalas Bayley del neurodesarrollo infantil y los secundarios, el crecimiento, el desarrollo motor y del lenguaje y la incidencia de discapacidad. Participaron prematuros de peso inferior a 1.250 g al nacimiento y EG inferior a 36 semanas alimentados con nutrición parenteral desde el primer día de vida. Ciento setenta y ocho prematuros recibieron lípidos con aceite de pescado y 192 constituían el grupo control. Contrariamente a la hipótesis planteada, no se encontraron diferencias sobre el neurodesarrollo entre los dos grupos de pacientes a los dos años de edad corregida. Las características demográficas y clínicas al nacimiento y a las 36 semanas de edad postmenstrual eran similares en los dos grupos y no hubo diferencias en la incidencia de ROP de estadio ≥ 3 entre los dos grupos.

El metanálisis de *Vayalthrikkovil et al* (116) evalúa si la administración de emulsiones lipídicas con aceite de pescado reducen la ROP con necesidad de tratamiento con láser o la ROP grave (estadio ≥ 3) en prematuros. Se incluyeron 4 ensayos clínicos y 2 estudios observacionales. El RR para la ROP con necesidad de tratamiento para ROP grave en el grupo de los lípidos de aceite de pescado fue 0,47 (IC95% 0,24-0,90) para los ensayos clínicos y de 0,40 (IC95% 0,22-0,76) para los estudios observacionales. Concluyen que los lípidos de aceite de pescado pueden reducir la incidencia de ROP grave o de ROP que necesite tratamiento.

Otro metanálisis de *Fang et al* (30) quiere estudiar la efectividad de las intervenciones nutricionales, los objetivos de la saturación de oxígeno, las transfusiones sanguíneas y la prevención de la infección sobre la incidencia de la ROP. Identificaron 67 estudios que incluyeron 21.819 neonatos prematuros. Los objetivos de saturaciones bajas de oxígeno disminuían el riesgo de desarrollar ROP en cualquier estadio (RR 0,86 IC95% 0,77-0,97) y de ROP grave o con necesidad de tratamiento (RR 0,58 IC95% 0,45-0,74)

aunque incrementaba la mortalidad (RR 1,15 IC95% 1,04-1,29). Dentro de las intervenciones nutricionales, el hecho de utilizar lípidos de aceite de pescado en la nutrición parenteral, no cambió la incidencia de ROP ni de ROP grave.

El último metanálisis de *Raghuveer et al* (27) incluyó 6 ensayos clínicos (4 en que los lípidos de aceite de pescado se administraban en la nutrición parenteral y 2 que se administraban por vía enteral) que demostraron una reducción no significativa del riesgo grave de ROP en el grupo de suplementos de omega 3 (RR 0,79, IC95% 0,52-1,21, p= 0,29).

La revisión sistemática (117) sobre las emulsiones de lípidos de las nutriciones parenterales de los prematuros, tiene como objetivo comparar la eficacia y la seguridad de todos los tipos de lípidos de las nutriciones parenterales en prematuros menores de 37 SG. Se incluyeron 29 estudios y tras el análisis no se encontraron diferencias entre el tipo de lípidos y el crecimiento postnatal. En referencia a la ROP de grado ≥ 3 o con necesidad de tratamiento se incluyeron 7 estudios con una n total de pacientes de 731. No se encontraron diferencias entre los lípidos de aceite de pescado y lípidos no-aceite de pescado (RR 0,80 IC95% 0,55-1,16).

En la **Tabla 8** se resumen todos los estudios observacionales, ensayos clínicos, metanálisis y revisiones sistemáticas sobre la influencia del tipo de lípidos de la nutrición parenteral sobre la ROP.

Tabla 8. Estudios observacionales, ensayos clínicos, metanálisis y revisiones sistemáticas sobre la influencia del tipo de lípidos de la nutrición parenteral sobre la ROP

Identificación del estudio (año)	Tipo de estudio	Población de estudio	Objetivo	Intervención	Conclusión
Pawlik et al (90)	Prospectivo observacional con control histórico	Prematuros <32 SG y <1.250 g peso al nacimiento Participantes: 40 en grupo de estudio y 44 en grupo control	Principal: desarrollo de ROP y necesidad de tratamiento, colestasis Secundarios: sepsis, DAP con tratamiento, HIV, DBP, estancia hospitalaria y duración de la NPT	Grupo de estudio: emulsión lípidos 50% soja/oliva (Clinoleic® 20%) y 50% pescado (Omegaven® 10%) Grupo control: emulsión lípidos soja/oliva (Clinoleic® 20%) Dosificación: si <1.000 g peso: 0,5 g/kg/día. Si >1.000 g peso: 1 g/kg/día. Dosis máxima: 3-3,5 g/kg/día	Igual tasas de ROP en los dos grupos. Menor riesgo de tratamiento de ROP para el grupo de estudio

Identificación del estudio (año)	Tipo de estudio	Población de estudio	Objetivo	Intervención	Conclusión
Pawlik et al (91)	Ensayo clínico randomizado prospectivo	Prematuros <32 SG y <1.250 g peso al nacimiento Participantes: 60 en grupo de estudio y 70 en grupo control	Principal: gravedad de la ROP y necesidad de tratamiento Secundarios: colestasis, sepsis, DAP, HIV, DBP, estancia hospitalaria, duración de la NPT	Grupo de estudio: emulsión lípidos 50% soja/oliva (Clinoleic® 20%) y 50% pescado (Omegaven® 10%) Grupo control: emulsión lípidos soja/oliva (Clinoleic® 20%) Dosificación: inicial: 1 g/kg/día. Dosis máxima: 2 g/kg/día	Menor gravedad y menor necesidad de tratamiento de la ROP para el grupo de estudio
Beken et al (92)	Prospectivo observacional con control histórico	Prematuros <32 SG y <1.500 g peso al nacimiento Participantes: 40 en grupo de estudio y 40 en grupo control	Principal: desarrollo de ROP y necesidad de tratamiento Secundarios: colestasis, sepsis, ECN, HIV, DBP	Grupo de estudio: emulsión lípidos pescado (SMOFlipid® 20%) Grupo control: emulsión lípidos soja (Intralipid® 20%) Dosificación: si <1.000 g peso: 0,5 g/kg/día. Si >1.000 g peso: 1 g/kg/día. Dosis máxima: 3 g/kg/día	Menor tasas de ROP en grupo de estudio. Igual riesgo de tratamiento de ROP para ambos grupos

Identificación del estudio (año)	Tipo de estudio	Población de estudio	Objetivo	Intervención	Conclusión
Vlaardingerbroeck et al (93)	Ensayo clínico randomizado prospectivo	Prematuros <1.500 g Participantes: 49 en grupo de estudio y 49 en grupo control	Principal: concentración plasmática de triacilgliceroles y fosfolípidos en plasma Secundarios: resultados clínicos como ROP ≥ 3 , supervivencia, duración estancia hospitalaria, DAP, DBP y HIV entre otros	Grupo de estudio: emulsión lípidos pescado (SMOFlipid® 20%) Grupo control: emulsión lípidos soja (Intralipid® 20%) Dosificación: 1 ^{er} día: 2 g/kg/día y 2 ^o día y posteriores: 3 g/kg/día	Mayores concentraciones plasmáticas de DHA, EPA y fosfolípidos los días 6 y 14 en el grupo SMOFlipid®. ROP ≥ 3 , 0 casos en el grupo de estudio y 2 en grupo control
D'Ascendo et al (94)	Ensayo clínico randomizado prospectivo	Prematuros <1.250 g Participantes: 21 en grupo lípidos pescado 2,5 g/kg/día, 18 en grupo lípidos pescado 3,5 g/kg/día, 22 en grupo lípidos soja 2,5 g/kg/día y 19 en grupo lípidos soja 3,5 g/kg/día	Principal: concentración plasmática de DHA al día 7 postnatal Secundarios: concentración plasmática de ácidos grasos, lípidos y colesterol a los días 7 y 14 postnatales. Parámetros clínicos, como ROP ≥ 3 , DBP, sepsis, ECN, HIV entre otros	Grupos de estudio: 21 en grupo SMOFlipid® 2,5 g/kg/día, 18 en grupo SMOFlipid® 3,5 g/kg/día, 22 en grupo Intralipid® 2,5 g/kg/día y 19 en grupo Intralipid® 3,5 g/kg/día	Mayores concentraciones plasmáticas de DHA para los grupos SMOFlipid®. No diferencias en la incidencia de ROP ≥ 3 ; ningún caso de ROP en ningún grupo de estudio

Identificación del estudio (año)	Tipo de estudio	Población de estudio	Objetivo	Intervención	Conclusión
Najm et al (95)	Ensayo clínico randomizado prospectivo	Prematuros <28 SG Participantes: 41 en grupo de estudio y 37 en grupo control	Principal: concentraciones séricas de PUFAs (DHA, EPA, y AA) Secundarios: ROP, DBP, ECN, DAP, sepsis y el crecimiento	Grupo de estudio: emulsión lípidos pescado (SMOFIlipid® 20%) Grupo control: emulsión lípidos soja/oliva (Clinoleic® 20%) Dosificación: inicial: 1 g/kg/día. Dosis máxima: 2 g/kg/día	No diferencias entre frecuencia de ROP y gravedad de la ROP en los dos grupos
Unal et al (96)	Estudio observacional prospectivo	Prematuros EG <32 semanas Participantes: 93 en época 1 y 134 en época 2	Principal: estrés oxidativo Secundarios: ventilación mecánica y no invasiva, oxigenoterapia, DAP, HIV ≥ grado 3, leucomalacia intraventricular, sepsis, ECN ≥ grado 2, colestasis, estancia hospitalaria, ROP ≥ estadio 2 y mortalidad	Época 1: emulsión lípidos pescado (SMOFIlipid® 20%) Época 2: emulsión lípidos oliva (Clinoleic® 20%) Dosificación: Dosis máxima: 3 g/kg/día	No diferencias de incidencia de ROP en cualquier estadio, ni ROP ≥ estadio 2 entre los dos grupos

Identificación del estudio (año)	Tipo de estudio	Población de estudio	Objetivo	Intervención	Conclusión
Techasatid et al (97)	Ensayo clínico randomizado prospectivo	Prematuros <1.250 g y <30 SG Participantes: 22 en grupo de estudio y 22 en grupo control	Principal: colestasis Secundarios: días ventilación, ROP, HIV, DBP, ECN, DAP, sepsis, tratamiento DAP, crecimiento, mortalidad	Grupo de estudio: emulsión lípidos pescado (SMOFlipid® 20%) Grupo control: emulsión lípidos soja Dosificación: inicial: 1 g/kg/día. Incrementos: 0,5 g/kg/día. Dosis máxima: 3,5 g/kg/día	No diferencias entre frecuencia de ROP y gravedad de la ROP en los dos grupos
Lofqvist et al (98)	Ensayo clínico randomizado prospectivo	Prematuros <28 SG Participantes: 41 en grupo de estudio y 37 en grupo control	Principal: ROP y concentraciones circulantes de PUFAs	Grupo de estudio: emulsión lípidos pescado (SMOFlipid® 20%) Grupo control: emulsión lípidos soja/oliva (Clinoleic® 20%) Dosificación: inicial: 1 g/kg/día. Dosis máxima: 2 g/kg/día	Asociación entre menor concentración de AA y ROP.

Identificación del estudio (año)	Tipo de estudio	Población de estudio	Objetivo	Intervención	Conclusión
Repa et al (99)	Ensayo clínico randomizado prospectivo	Prematuros <1.000 g Participantes: 110 en grupo de estudio y 113 en grupo control	Principal: colestasis Secundarios: ROP, HIV, DBP, ECN, DAP, sepsis, tratamiento DAP, hipertensión pulmonar	Grupo de estudio: emulsión lípidos pescado (SMOFlipid® 20%) Grupo control: emulsión lípidos soja (Intralipid® 20%) Dosificación: inicial: 1 g/kg/día. Dosis máxima: 3 g/kg/día	No diferencias entre frecuencia de ROP y gravedad de la ROP en los dos grupos
Choudhary et al (100)	Estudio observacional retrospectivo	Prematuros <32 semanas EG Participantes: 123 en época 1 y 99 en época 2	Principal: mortalidad, colestasis, DAP con necesidad de tratamiento, DBP, HIV (grado 3-4) leucomalacia intraventricular, ROP con necesidad de tratamiento, ECN, sepsis confirmada Secundarios: ROP en cualquier estadio	Época 1: emulsión lípidos soja (Intralipid® 20%) Época 2: emulsión lípidos pescado (SMOFlipid® 20%) Dosificación: dosis máxima: 4 g/kg/día	No diferencias en ningún objetivo primario, excepto sepsis menor en época 2. No diferencias en ROP con necesidad de tratamiento. Menor incidencia de ROP en cualquier estadio en el grupo Intralipid®.

Identificación del estudio (año)	Tipo de estudio	Población de estudio	Objetivo	Intervención	Conclusión
Tu et al (101)	Estudio observacional retrospectivo	Prematuros <1.500 g Participantes: 203 en época 1 y 193 en época 2	Principal: ROP, ROP con necesidad de tratamiento Secundarios: DBP, ECN, HIV, necesidades de oxígeno, duración de la NPT, sepsis	Época 1: emulsión lípidos soja (Lipovenoes® 20%) Época 2: emulsión lípidos pescado (SMOFlipid® 20%) Dosificación: dosis máxima: 3 g/kg/día	Menor tasa de ROP y menor ROP con necesidad de tratamiento para grupo lípidos aceite de pescado
Hsiao et al (102)	Ensayo clínico randomizado prospectivo	Prematuros <1.500 g y <32 SG al nacimiento Participantes: 30 en grupo de estudio y 30 en grupo control	Principal: DBP Secundarios: días ventilación, días oxígeno, estancia hospitalaria, función hepática, ganancia peso, colestasis, ECN, ROP, HIV, sepsis tardía y mortalidad	Grupo de estudio: emulsión lípidos pescado (SMOFlipid® 20%) Grupo control: emulsión lípidos soja (Lipovenoes® 20%) Dosificación: inicial: 1 g/kg/día. Dosis máxima: 3 g/kg/día	No diferencias entre frecuencia de ROP en los dos grupos

Identificación del estudio (año)	Tipo de estudio	Población de estudio	Objetivo	Intervención	Conclusión
Torgalkar et al (103)	Estudio observacional retrospectivo	Prematuros <1.500 g o <32 SG al nacimiento Participantes: 680 en época 1 y 617 en época 2	Principal: mortalidad, DBP, ECN, ROP grave o con necesidad de tratamiento, Infección nosocomial Secundarios: ROP de cualquier estadio, hipertrigliceridemia, colestasis, osteopenia	Época 1: emulsión lípidos soja (Intralipid® 20%) Época 2: emulsión lípidos pescado (SMOFlipid® 20%) Dosificación: inicial: 1 g/kg/día. Dosis máxima: 3-3,5 g/kg/día	No diferencias en ROP grave o con necesidad de tratamiento. Menor incidencia de ROP en cualquier estadio en el grupo de aceite de pescado.
Yildizdas et al (104)	Ensayo clínico	Prematuros <1.500 g y/o ≤32 SG al nacimiento Participantes: 34 grupo estudio y 33 grupo control	Principal: colestasis, concentración de enzimas antioxidantes, peroxidación lipídica Secundarios: ROP	Grupo estudio: emulsión lípidos pescado (SMOFlipid®) Grupo control: emulsión lípidos oliva (Clinoleic®) Dosificación: dosis inicial: 1 g/kg/día. Dosis máxima: 3,5 g/kg/día	No diferencia de ROP en cualquier estadio. No diferencia de ROP con necesidad de tratamiento

Identificación del estudio (año)	Tipo de estudio	Población de estudio	Objetivo	Intervención	Conclusión
Stramara et al (105)	Estudio de cohortes apareadas	Neonatos Participantes: 333 cohorte de estudio y 999 cohorte control	Principal: colestasis Secundarios: ROP en cualquier estadio, pruebas hepáticas anormales, colestasis en procesos inflamatorios	Cohorte de estudio: emulsión lípidos pescado (SMOFlipid® 20%) Cohorte control: emulsión lípidos soja (Intralipid® 20%) Dosificación: dosis inicial: 1 g/kg/día. Dosis máxima: 3,5 g/kg/día	No diferencia en incidencia de ROP de cualquier estadio
Thanhaeuser et al (106)	Ensayo clínico randomizado	Prematuros <1.000 g Participantes: A los 12 meses de edad corregida: 86 grupo de estudio y 88 grupo control A los 24 meses de edad corregida: 81 grupo de estudio y 83 grupo control	Principal: neurodesarrollo a los 12 y 24 meses de edad corregida	Grupo de estudio: emulsión lípidos pescado (SMOFlipid® 20%) Grupo control: emulsión lípidos soja (Intralipid® 20%) Dosificación: dosis máxima: 3 g/kg/día	No diferencias en neurodesarrollo a los 12 y 24 meses de edad corregida. No diferencias de incidencia de ROP en cualquier estadio ni de ROP con necesidad de tratamiento, ni a los 12 ni a los 24 meses de edad corregida.

Identificación del estudio (año)	Tipo de estudio	Población de estudio	Objetivo	Intervención	Conclusión
Torgalkar et al (107)	Estudio observacional retrospectivo	Prematuros <29 semanas de EG Participantes: 340 en época 1 y 214 en época 2	Principal: neurodesarrollo a los 18-24 meses de edad corregida (muerte o retraso grave del neurodesarrollo)	Época 1: emulsión lípidos soja (Intralipid®) Época 2: emulsión lípidos pescado (SMOFlipid® 20%) Dosificación: inicial: 1 g/kg/día. Dosis máxima: 3,5 g/kg/día	No diferencias en el neurodesarrollo. En el momento del alta de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales no diferencias de ROP estadio ≥ 3 entre las 2 épocas.
Hill et al (108)	Estudio observacional retrospectivo	Prematuros <1.500 g Participantes: 105 en época 1 y 102 en época 2	Principal: crecimiento, DBP, ROP, HIV, ECN, DAP y sepsis tardía	Época 1: emulsión lípidos soja (Intralipid®) Época 2: emulsión lípidos pescado (SMOFlipid® 20%) Dosificación: inicial: 1 g/kg/día. Dosis máxima: 3 g/kg/día	No diferencias en crecimiento. Menor número de casos de ROP en cualquier estadio en época 2, pero no diferencia de ROP estadio ≥ 3 entre las 2 épocas. Menor incidencia de HIV en época 2, pero no diferencias en DBP, ECN, DAP y sepsis tardía.

Identificación del estudio (año)	Tipo de estudio	Población de estudio	Objetivo	Intervención	Conclusión
Qian et al (109)	Estudio observacional retrospectivo	Prematuros <1.500 g Participantes: 78 en época 1 y 71 en época 2	Principal: colestasis, ROP y DBP	Época 1: emulsión lípidos soja (Lipofundin) Época 2: emulsión lípidos pescado (SMOFIlipid® 20%) Dosificación: inicial: 0,5 g/kg/día. Dosis máxima: 3,5 g/kg/día	No diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de colestasis, ROP o DBP
Gharehbaghi et al (110)	Estudio observacional retrospectivo	Prematuros <2.000 g y <34 SG al nacimiento Participantes: 43 en época 1 y 39 en época 2	Principal: ROP con necesidad de tratamiento Secundarios: estadio de ROP, zona y enfermedad <i>plus</i>	Época 1: emulsión lípidos soja (Intralipid® 20%) Época 2: emulsión lípidos pescado (SMOFIlipid® 20%) Dosificación: dosis máxima: 3 g/kg/día	No diferencias en la tasa de tratamiento de ROP. Menor incidencia de ROP estadio 3 en el grupo lípidos aceite de pescado
Franco et al (111)	Estudio de cohortes retrospectivo	Prematuros <2.000 g y <32 SG al nacimiento Participantes: 110 en época 1 y 105 en época 2	Principal: cambio en concentración bilirrubina directa Secundarios: cambios en concentración bilirrubina total, incidencia de colestasis, de ROP y otros	Época 1: emulsión lípidos soja (Intralipid® 20%) Época 2: emulsión lípidos pescado (SMOFIlipid® 20%) Dosificación: dosis máxima: no indicada	No diferencias en bilirrubina directa ni colestasis. Mayor incidencia de ROP estadio no 0 en grupo lípidos de soja. Menor riesgo de cualquier estadio de ROP en grupo lípidos aceite de pescado

Identificación del estudio (año)	Tipo de estudio	Población de estudio	Objetivo	Intervención	Conclusión
Jackson et al (112)	Estudio de cohortes retrospectivo	Neonatos Participantes: 55 en época 1 y 81 en época 2	Principal: colestasis asociada a nutrición parenteral Secundarios: pruebas hepáticas elevadas, efecto sobre parámetros de laboratorio, desarrollo de colestasis por edad, incidencia de ROP	Época 1: emulsión lípidos soja (Intralipid® 20%) Época 2: emulsión lípidos pescado (SMOFlipid® 20%) Dosificación: dosis no indicada	Menor colestasis para el grupo lípidos de pescado. Mayor incidencia de ROP en cualquier estadio para el grupo lípidos con aceite de pescado
Zübarioglu et al (113)	Estudio de cohortes retrospectivo	Prematuros <1.500 g y ≤30 SG al nacimiento Participantes: 47 en época 1 y 44 en época 2	Principal: DAP, HIV, sepsis, ECN, colestasis, DBP, ROP, mortalidad. Define un resultado compuesto que incluye: DBP, ROP con necesidad de tratamiento, colestasis, sepsis y mortalidad	Época 1: emulsión lípidos oliva (Clinoleic® 20%) Época 2: emulsión lípidos pescado (SMOFlipid® 20%) Dosificación: inicial: 1 g/kg/día. Dosis máxima: 3 g/kg/día	No diferencias de morbi y mortalidad entre los dos grupos. En el resultado compuesto sí existe diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de lípidos de pescado

Identificación del estudio (año)	Tipo de estudio	Población de estudio	Objetivo	Intervención	Conclusión
Wang et al (114)	Estudio de cohortes retrospectivo	Prematuros ≤ 1.250 g y ≤ 32 SG al nacimiento Participantes: 204 en época 1 y 195 en época 2	Principal: incidencia de colestasis asociada a la nutrición parenteral Secundarios: incidencia de ROP, HIV, ECN, DBP, sepsis y mortalidad	Época 1: emulsión lípidos soja (Lipovenoes® 20%) Época 2: emulsión lípidos pescado (SMOFlipid® 20%) Dosificación: dosis inicial: 1 g/kg/día. Dosis máxima: 3 g/kg/día	Menor incidencia de colestasis en grupo lípidos de pescado. También menor incidencia de ROP estadio 3 y DBP. No diferencias en HIV grado 3 y 4, ECN, sepsis ni mortalidad
Biagetti et al (115)	Estudio retrospectivo	Prematuros < 1.250 g y < 36 SG al nacimiento Participantes: 178 con lípidos con aceite de pescado y 192 con lípidos sin aceite de pescado	Principal: desarrollo cognitivo a los 2 años de edad corregida Secundarios: crecimiento, desarrollo motor y el lenguaje y discapacidad a los 2 años de edad corregida.	Grupo de estudio: emulsión lípidos pescado (Lipidem®, SMOFlipid®) Grupo control: emulsión lípidos soja (Intralipid®, Lipofundin, Clinoleic®) Dosificación: no indicada	El aceite de pescado de los lípidos no mejora los resultados respecto al neurodesarrollo frente a los lípidos estándar. A las 36 semanas de edad postmenstrual no hay diferencias en la incidencia de ROP ≥ 3 entre los dos grupos de pacientes

Identificación del estudio (año)	Tipo de estudio	Población de estudio	Objetivo	Intervención	Conclusión
Fang et al (30)	Metanálisis	67 estudios	Asociación entre las intervenciones nutricionales, los objetivos de la saturación de oxígeno, las transfusiones sanguíneas y la prevención de la infección sobre la incidencia de la ROP		Los lípidos de aceite de pescado en la nutrición parenteral no reducen la incidencia de ROP ni de ROP grave
Vayalthrikkovil et al (116)	Metanálisis	4 ensayos clínicos y 2 estudios observacionales	Asociación entre la utilización de lípidos de aceite de pescado y ROP grave con necesidad de tratamiento		Los lípidos con aceite de pescado reducen la necesidad de tratamiento de la ROP grave
Raghuveer et al (27)	Metanálisis	6 ensayos clínicos	Asociación entre varias intervenciones nutricionales y de saturación de oxígeno y ROP		Los suplementos de lípidos omega-3 no reducen de forma significativa el riesgo ROP grave

Identificación del estudio (año)	Tipo de estudio	Objetivo	Conclusión
Cochrane (117)	Búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central 2018, Issue 5), MEDLINE (1.946 hasta 18 de Junio del 2.018) Embase (1.974 hasta 18 de Julio del 2.018) CINAHL (1982 hasta 18 de Junio del 2.018) MIDRIS (1.971 hasta 31 de Mayo del 2.018), actas de conferencias, registros de ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov y WHO's Trials Registry and Plataform) y artículos recuperados de listas de referencia.	Comparar la eficacia y la seguridad de todos los tipos de lípidos de las NPT en prematuros de <37 SG	No se encuentra ningún tipo de lípido que sea mejor que otro para el prevención de la colestasis asociada a NPT, el crecimiento, mortalidad, ROP y DBP.

1.4 ESTRATEGIAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA ROP

El tratamiento actual de la ROP es un tratamiento dirigido a evitar el desprendimiento de retina y en último término, la ceguera. La fotocoagulación con láser de la retina periférica avascular no está exenta de efectos secundarios, relacionados especialmente con la necesidad de anestesia general a la que deben someterse los prematuros y la pérdida de visión de la zona fotocoagulada, lo que provocará reducción del campo de visión periférico. Por otra parte, la administración de bevacizumab intravítreo puede disminuir las concentraciones plasmáticas de VEGF, interfiriendo en la angiogénesis fisiológica y de modo general, en el desarrollo de diferentes tejidos y órganos. El propranolol, es una opción terapéutica prometedora, pero falta validar su perfil de seguridad (20). La limitación de estos tratamientos es que actúan en la segunda fase de la ROP, cuando ya está establecida.

Pero hay intervenciones que pueden modificar el curso de la ROP. El mejor método para reducir la morbilidad relacionada con la ROP es prevenir la progresión hacia un estadio de mayor gravedad. En este sentido, las intervenciones nutricionales basadas en el aporte de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 pueden desempeñar un papel fundamental.

Tras la revisión bibliográfica sobre el papel del tipo de lípidos sobre la ROP no se pueden extraer resultados concluyentes, ni tan sólo van en la misma dirección y en algún caso son contradictorios. Parece interesante estudiar cuál es la situación en nuestro medio, aprovechando que se produjo un cambio en la especialidad de los lípidos de las nutriciones parenterales en el año 2017, pasando de utilizar Clinoleic® a SMOFlipid®. El hecho de disponer de 2 poblaciones de neonatos prematuros sometidos a alimentación artificial con nutrición parenteral nos permite estudiar si el tipo de lípidos influye en la ROP.

2 HIPÓTESIS

2 HIPÓTESIS

Los lípidos de la nutrición parenteral que contienen aceite de pescado, rico en AG esenciales poliinsaturados omega 3 ejercen un efecto protector frente al desarrollo de ROP y a la necesidad de tratamiento de la ROP.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Comparar el efecto de dos emulsiones de lípidos de la nutrición parenteral, una basada en aceite de oliva (Clinoleic®) y la otra basada en aceite de pescado (SMOFlipid®), sobre la incidencia de ROP, el estadio de la ROP y la ROP con necesidad de tratamiento.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Comparar el efecto de dos emulsiones de lípidos de la nutrición parenteral, una basada en aceite de oliva (Clinoleic®) y la otra basada en aceite de pescado (SMOFlipid®), sobre la ganancia de peso postnatal en las primeras 6 semanas de vida.

Comparar el efecto de dos emulsiones de lípidos de la nutrición parenteral, una basada en aceite de oliva (Clinoleic®) y la otra basada en aceite de pescado (SMOFlipid®), sobre las siguientes comorbilidades neonatales: duración de la nutrición parenteral, necesidad de oxigenoterapia, necesidad de transfusiones de sangre, alteraciones de la glucemia, sepsis, ECN, colestasis, DBP, HIV de grado ≥ 2 , membrana hialina y necesidad de surfactante, DAP, necesidad de tratamiento del DAP, duración de la estancia hospitalaria y exitus.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio analítico, retrospectivo, observacional y unicéntrico llevado a cabo en el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona entre los meses de abril del 2.015 y diciembre del 2.018. La totalidad de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión participaron en el estudio durante este periodo de tiempo.

Este estudio fue aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) como Estudio Postautorización (EPA) con el código MJC-LIP-2017-01 y cuenta con el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitari Vall d'Hebron (ver Anexos). No se contempló la recogida del consentimiento informado verbal o escrito de los padres o tutores de los pacientes debido a su carácter observacional y retrospectivo.

El estudio se diseñó como observacional y retrospectivo para determinar la efectividad real de los lípidos que contienen aceite de pescado en la nutrición parenteral sobre el diagnóstico de ROP y la necesidad de tratamiento en la práctica clínica.

4.2 IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES

Los pacientes a estudiar fueron identificados a partir de los registros informatizados de preparación de nutrición parenteral del Servicio de Farmacia.

Una vez localizados los registros, se consultaba la historia clínica retrospectivamente de cada paciente para recopilar los datos biodemográficos, los datos obstétricos de la madre, así como las variables clínicas. Por otra parte, el Servicio de Bioquímica, a partir de los registros, extraía los resultados de las analíticas de dichos pacientes.

Del registro de pacientes con nutrición parenteral de Servicio de Farmacia, se obtuvieron los datos identificativos como el nombre y apellidos, número de historia clínica, fecha de nacimiento así como los datos referentes a la nutrición parenteral como las fechas de preparación y la composición cuali y cuantitativa y el tipo de lípidos de la nutrición parenteral: Clinoleic® o SMOFlipid®.

De la historia clínica informatizada de los pacientes se extrajeron los datos biodemográficos al nacimiento, los datos obstétricos, los pesos semanales y los datos clínicos, morbilidades o complicaciones durante la estancia hospitalaria.

A partir de la identificación de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, el Servicio de Bioquímica extrajo los datos de las analíticas.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

Los pacientes estudiados debían cumplir con todos los criterios de inclusión y con ninguno de exclusión (**Tabla 9**).

Tabla 9. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Neonatos prematuros de menos de 31 semanas de EG al nacimiento • Peso al nacimiento inferior a 1.251 g • Nacidos en el Hospital Universitario Vall d'Hebron • Ingresados en el Servicio de Neonatología • Administración de nutrición parenteral con un mismo tipo de lípidos durante su estancia hospitalaria
Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Neonatos prematuros con enfermedades o infecciones congénitas y errores innatos del metabolismo • Ausencia de exploración de fondo de ojo durante su estancia hospitalaria

4.4 PARÁMETROS DE EVALUACIÓN

Todos los parámetros de análisis se recogen en la siguiente tabla (**Tabla 10**).

Tabla 10. Parámetros de evaluación

Parámetros de evaluación	
Datos biodemográficos	Datos terapéuticos
EG al nacimiento	Días de nutrición parenteral
Peso al nacimiento	Tipo de lípido de la nutrición
Sexo	Aporte diario de lípidos
Datos obstétricos	Datos clínicos
Edad de la madre	Peso semanal hasta semana 6 de vida
Generalidad	Oxigenoterapia
Maduración pulmonar	Ventilación mecánica
RCIU	Transfusiones de sangre y número
Parto por cesárea	Episodios de hiper o hipoglucemias
APGAR minuto 1	Sepsis
APGAR minuto 5	ECN
Índice CRIB	Colestasis
	DBP
Datos analíticos	Enfermedad de la membrana hialina
Hemoglobina	HIV grado 2 o superior
Leucocitos	ROP y necesidad de tratamiento
Plaquetas	DAP y necesidad de tratamiento
Creatinina	Días de estancia hospitalaria
Triglicéridos	Exitus
Bilirrubina directa	
Bilirrubina total	
ALT	
AST	

Datos biodemográficos

Los datos biodemográficos, EG y peso al nacimiento y el sexo, fueron recopilados del informe de ingreso en el Servicio de Neonatos.

Datos obstétricos

Los datos obstétricos se extrajeron del apartado antecedentes obstétricos de la historia clínica informatizada del neonato. Se consideró gemelaridad cuando nació más de un neonato en el mismo parto.

La maduración pulmonar consiste en la administración de dos dosis de 12 mg de betametasona por vía intramuscular, separadas entre 12-24 horas, para las amenazas de parto prematuro que se producen antes de las 35 semanas de gestación. Se consideró que no hubo maduración pulmonar si la madre no recibió ninguna dosis de corticoide antenatal, que la maduración fue incompleta si solo recibió 1 dosis y completa si recibió las 2 dosis.

El RCIU se define como el recién nacido con un peso inferior al percentil 10 para su edad gestacional. Se puede diagnosticar antes o inmediatamente después del parto. Se recogió este parámetro cuando se indicaba en la historia clínica.

También se recogió la puntuación APGAR al minuto 1 y 5 de vida. El test APGAR es un examen que se realiza al neonato después del parto para obtener una primera valoración clínica de su estado general. Se evalúan 5 parámetros (el tono muscular, el esfuerzo respiratorio, la frecuencia cardíaca, los reflejos y el color de la piel) y se puntúan de 0 a 2, de manera que la puntuación máxima es de 10 y corresponde a un neonato sano y vigoroso. El test APGAR al minuto 1 evalúa el proceso de nacimiento y su sufrimiento, y el test APGAR a los 5 minutos evalúa la adaptabilidad al medio ambiente y su capacidad de recuperación.

El índice CRIB II (Clinical Risk Index for Babies) es un predictor de muerte neonatal temprana de los recién nacidos menores de 32 semanas de EG. La puntuación oscila entre 0 y 27. A mayor puntuación, mayor riesgo de muerte. Para calcularlo se tiene en cuenta, el sexo, la EG y peso al nacimiento, la temperatura corporal en el momento de ingreso en la Unidad Neonatal y el exceso de base en las primeras 12 horas de vida. El índice CRIB se recogió de la historia clínica informatizada cuando estaba informado, y se calculó cuando no constaba.

Datos analíticos

Los datos analíticos se recogieron el día de inicio de la nutrición parenteral y el día de finalización. En el caso que no coincidiera la fecha de finalización de la nutrición parenteral con una analítica, se registraron los datos de la analítica del día posterior a la finalización de la nutrición parenteral. No se recogieron los datos analíticos más allá de las 24 horas de la finalización de la nutrición parenteral.

En el caso que se hubieran realizado dos analíticas tanto en el día de inicio de la parenteral como en el día de finalización, se consideraron todos los valores de las dos analíticas y para los valores duplicados se calculó la media.

Datos terapéuticos

Según el protocolo establecido por la Comisión de Nutrición del Hospital Vall d'Hebron, todos los prematuros de EG <32 semanas y peso al nacimiento <1.500 g inician nutrición parenteral en las primeras 24 horas de vida. El aporte de lípidos en la nutrición parenteral es de 0,5 g/kg/día el primer día y se va incrementando en 0,5 g/kg/día hasta un máximo de 2,5 g/kg/día. Por otra parte, la alimentación enteral se inicia en las primeras 24 horas de vida como nutrición trófica en los prematuros de EG >26 semanas, recomendando esperar 24 horas a iniciarla para los prematuros de EG <26 semanas.

Para poder iniciar en cualquier momento una nutrición parenteral en las primeras horas de vida, la Comisión de Nutrición junto con el Servicio de Farmacia diseñaron una parenteral estándar de primer día, disponible siempre en el Servicio de Neonatos. Esta parenteral contiene glucosa, aminoácidos lípidos y calcio y el volumen a infundir se ajusta en función del peso.

Los datos de la nutrición parenteral fueron extraídos del registro del Servicio de Farmacia. Para cada paciente se extrajeron los datos correspondientes a todas las nutriciones parenterales que se prepararon y que incluían la fecha de preparación y la composición cualitativa y cuantitativa de todos los componentes, macro y micronutrientes. Así mismo se revisó en la historia clínica informatizada si el paciente había recibido nutrición parenteral de primer día, para incluir esta información en el registro de datos.

Datos clínicos

Todos los datos clínicos fueron extraídos de la historia clínica informatizada y del informe de alta de los pacientes.

El peso semanal se extrajo del registro diario de peso que se realiza una vez al día siempre a la misma hora.

Se consideró que el prematuro necesitó oxigenoterapia cuando se le administró oxígeno en algún momento durante su estancia hospitalaria. No se ha considerado el oxígeno administrado en la sala de partos.

Se registró si el prematuro estuvo sometido a ventilación mecánica invasiva o no invasiva, si recibió transfusiones de sangre y el número y si presentó episodios de hiperglucemia (glucosa >140 mg/dL) o hipoglucemia (glucosa <40 mg/dL).

Se consideró sepsis la confirmada con hemocultivo positivo y aislamiento de microorganismo. La sepsis clínica sin aislamiento de microorganismo no se consideró sepsis.

La ECN, la colestasis, la DBP, la HIV de grado ≥ 2 , la enfermedad de la membrana hialina y la necesidad de tratamiento con surfactante, también se extrajeron de la historia clínica.

En el informe de alta también se incluía si el paciente había sido diagnosticado de ROP, cuál era el estadio máximo alcanzado y si había recibido tratamiento, indicando cuál había sido y si afectaba a 1 o a los 2 ojos. De acuerdo con el protocolo de cribado de ROP del hospital, el primer examen de fondo de ojo se realizó a la semana 31 de edad corregida si la EG al nacimiento era <28 semanas y a las 4 semanas de vida si la EG al nacimiento era ≥ 28 semanas, utilizando un oftalmoscopio binocular indirecto. Todas las exploraciones fueron realizadas por los oftalmólogos pediátricos del hospital y según su criterio, las exploraciones de seguimiento se realizaron cada 1 ó 3 semanas. La ROP se clasificó según la Clasificación Internacional para la Retinopatía del Prematuro en base al mayor estadio de ROP en cada ojo. Se registraron los datos de la ROP mientras el paciente permaneció ingresado, y no se registró la evolución al alta.

El diagnóstico de DAP realizado por ecografía y su tratamiento, así como la duración de la estancia hospitalaria y si el paciente fue exitus, fueron los últimos datos que se registraron para llevar a cabo el análisis de este estudio.

Todos los datos fueron recogidos en hojas de Microsoft® Excel 2.010.

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados descriptivos de las variables continuas se expresan indicando la media (m) y la desviación estándar (de). Las variables categóricas se describen como porcentajes.

Como norma general se ha utilizado el test t-Student y el análisis de la varianza para la comparación de variables continuas y el test de Chi-cuadrado para la comparación de proporciones.

El análisis del objetivo principal se realiza mediante modelos de regresión logística múltiple, siendo la variable dependiente la incidencia de ROP, el estadio de la ROP y la ROP con necesidad de tratamiento y el tipo de emulsión lipídica la variable independiente.

El análisis estadístico se ha llevado a cabo mediante la versión 15.0 del software SPSS (SPSS Inc Chicago, Illinois, USA). Para la comparación de las variables individuales se ha considerado significativo un valor de p igual o inferior a 0,05.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Inicialmente, 214 pacientes cumplían los criterios de inclusión en el estudio, aunque 34 fueron excluidos, en su mayor parte porque no se les pudo realizar un examen de fondo de ojo. Finalmente 180 pacientes cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión y fueron seleccionados para el análisis final. Noventa pacientes recibieron la nutrición parenteral con los lípidos Clinoleic® en el periodo abril 2.015-marzo 2.017 y otros 90 recibieron la nutrición parenteral con los lípidos SMOFlipid® en el periodo junio 2.017-diciembre 2.018. A continuación se esquematiza el proceso de selección e inclusión de los pacientes en el estudio (**Figura 7**).

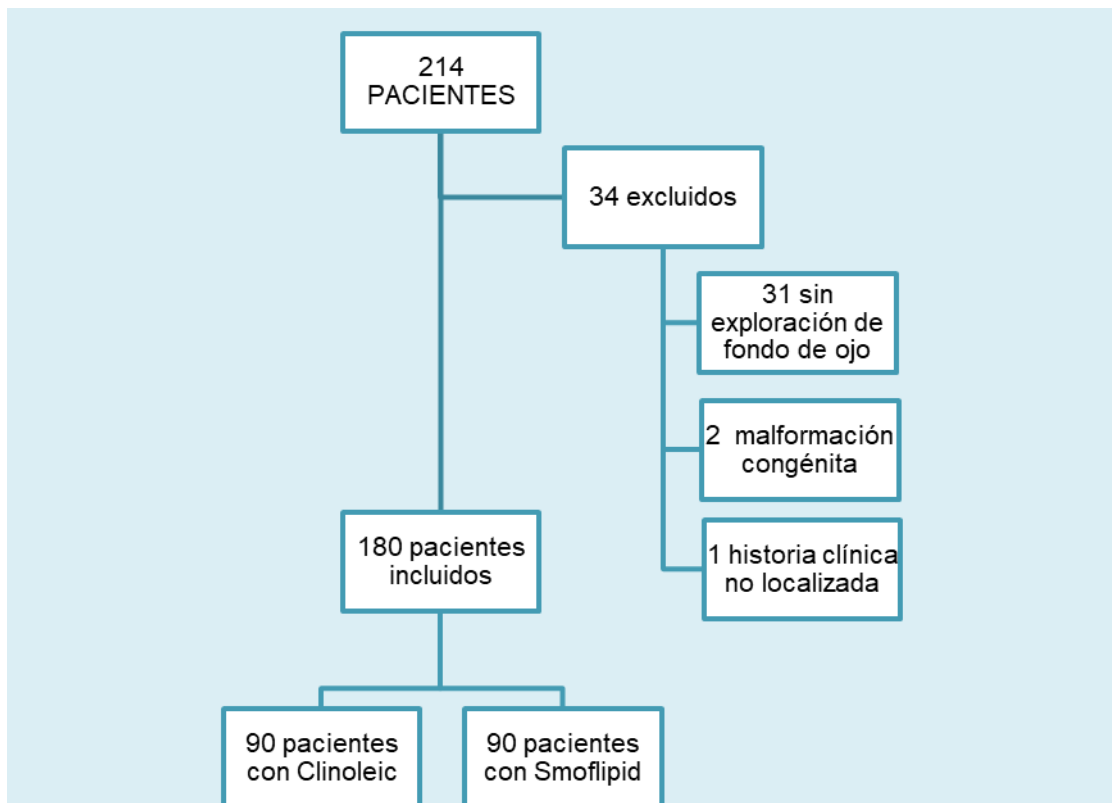


Figura 7. Flujo de selección de pacientes

Los datos biodemográficos, obstétricos y de las analíticas basales de la población de estudio se muestran en la siguiente tabla (**Tabla 11**). En ella se observan los datos correspondientes a toda la población de estudio y a los 3 subgrupos en que se ha

dividido la población de estudio para favorecer el análisis de los resultados. Son 3 subgrupos según la EG al nacimiento:

- EG <27 semanas: incluye los prematuros más inmaduros, hasta las 26 semanas y 6 días de gestación.
- EG 27-29 semanas: incluye los prematuros que tienen 27 semanas y 0 días hasta los que tienen 29 semanas y 6 días de gestación al nacimiento.
- EG >29 semanas: incluye los prematuros de 30 semanas y 0 días hasta los que tienen 30 semanas y 6 días.

Tabla 11. Datos biodemográficos, obstétricos y analíticos de la población de estudio y de los subgrupos por EG

DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN					
	TOTAL (n=180)	EG <27 SEMANAS (n=64)	EG 27-29 SEMANAS (n=94)	EG >29 SEMANAS (n=22)	p
Datos biodemográficos					
Sexo mujer (n,%)	93 (52)	23 (36)	57 (61)	13 (59)	0,007
Peso nacimiento (g) (m,de)	902 (212)	776 (164)	958 (202)	1.026 (208)	<0,001
Datos obstétricos					
Edad de la madre (años) (m,de)	33,6 (6,5)	33,3 (6,8)	33,3 (6,4)	35,4 (5,9)	0,383
Corticoides antenatales:					0,567
0 dosis (n,%)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	
1 dosis (n,%)	31 (17)	9 (14)	19 (20)	3 (14)	
2 dosis (n,%)	148 (82)	55 (86)	74 (79)	19 (86)	
Cesárea (n,%)	128 (71)	38 (59)	70 (74)	20 (91)	0,011
Gemelaridad (n,%)	57 (32)	16 (25)	31 (33)	10 (45)	0,192
APGAR minuto 1 (m,de)	5,2 (2,1)	4,1 (1,9)	5,7 (1,8)	5,8 (2,4)	<0,001
APGAR minuto 5 (m,de)	7,2 (2,7)	6,3 (1,7)	7,8 (1,3)	7,6 (2,0)	<0,001
CRIB (m,de)	^a 9,6 (2,8)	12,2 (2,0)	^c 8,6 (1,7)	6,4 (2,0)	<0,001
RCIU (n,%)	41 (23)	5 (8)	24 (26)	12 (55)	<0,001
Datos analíticos					
Hemoglobina inicial (g/dL) (m,de)	^a 14,6 (1,9)	^b 13,7 (1,8)	14,8 (1,8)	15,8 (2,2)	<0,001
Leucocitos inicial (celx10 ⁶ /mL) (m,de)	^a 10,5 (9,1)	^b 12,3 (9,1)	10,2 (9,7)	6,5 (2,6)	0,032
Plaquetas inicial (celx10 ⁶ /mL) (m,de)	^a 219,0 (78,4)	^b 219,7 (87,0)	220,7 (70,3)	209,3 (88,5)	0,826

m=media, de=desviación estándar, ^an=179, ^bn=63, ^cn=93

Más de la mitad de la población de estudio eran mujeres y el peso medio al nacimiento superaba ligeramente los 900 g. La edad media de las madres era de 33 años y más del 80% completó la maduración pulmonar fetal antes del parto, al recibir 2 dosis de corticoides antenatales. Los prematuros que participaron en el estudio nacieron por cesárea en un porcentaje superior al 70% y un tercio procedían de embarazos múltiples. Las puntuaciones APGAR al minuto 1 y al 5 de vida no fueron en ningún momento las máximas, sino que quedaron en valores cercanos a 5 y a 7 respectivamente, y el valor para el CRIB fue de media 9,6. El RCIU fue diagnosticado en más de 20% de la población de estudio.

Los datos analíticos de concentración de hemoglobina, leucocitos y plaquetas iniciales estaban comprendidos dentro del intervalo de la normalidad.

La descripción de la población estratificada por subgrupos de EG (>27, 27-29 y >29) indicaba que el subgrupo de menor EG estaba formado mayoritariamente por varones, a diferencia de los otros subgrupos donde casi el 60% fueron mujeres. Los pesos al nacimiento fueron menores para los prematuros de menor EG, oscilando entre los 776 g y los 1.026 g del subgrupo de mayor EG. No hubo diferencia entre las edades de las madres para los 3 subgrupos. En todos los subgrupos fue mayoritaria la maduración pulmonar completa con la administración a la madre de 2 dosis de corticoides antenatales. El nacimiento por cesárea fue predominante en el subgrupo de >29 semanas de EG. Para los 3 subgrupos la puntuación APGAR al minuto 1 estaba entre 4 y 6 y la puntuación APGAR al minuto 5 de vida estaba entre 6 y 8, pero el subgrupo de menor EG era el que presentaba valores más bajos. En cambio, el índice CRIB fue mayor para los prematuros de EG <27 semanas superando la puntuación del 12, cuando los prematuros de EG >29 semanas obtenían una puntuación casi la mitad del anterior, situándose en un 6,4.

A pesar de recoger los datos analíticos al iniciar y finalizar la nutrición parenteral, solo se obtuvieron resultados de 3 parámetros al inicio, porque en la medida de lo posible y si el estado clínico del paciente lo permitía, se evitaba la realización de extracciones de muestras de sangre, para reducir la posibilidad de transfusiones posteriores.

En cuanto a los valores de la analítica inicial, la concentración de hemoglobina experimentó un ascenso de 2 puntos desde los prematuros de EG <27 semanas hasta los prematuros de EG >29 semanas. La concentración de leucocitos prácticamente fue

casi el doble en los de menor EG (12,3 cel x 10⁶/mL) respecto a los de mayor EG (6,5 cel x 10⁶/mL) y en cambio, la concentración de plaquetas se mantuvo en todos los subgrupos por encima de 200 cel x 10⁶/mL.

En la **Tabla 12** se muestran los datos referentes a la ROP, los estadios y la necesidad de tratamiento, de la población de estudio y estratificada por subgrupos según EG.

Tabla 12. Datos de ROP de la población de estudio

DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN					
	TOTAL (n=180)	EG <27 SEMANAS (n=64)	EG 27-29 SEMANAS (n=94)	EG >29 SEMANAS (n=22)	p
ROP (n,%)	73 (41)	43 (67)	27 (29)	3 (14)	<0,001
ROP:					<0,001
Estadio 1 (n,%)	6 (3)	1 (2)	5 (5)	0 (0)	
Estadio 2 (n,%)	53 (29)	28 (44)	22 (23)	3 (14)	
Estadio 3 (n,%)	14 (8)	14 (22)	0 (0)	0 (0)	
ROP Tratamiento (n,%)	13 (7)	13 (20)	0 (0)	0 (0)	<0,001

La incidencia de ROP de la población de estudio superó el 40% y principalmente fue ROP en estadio 2. Trece prematuros recibieron tratamiento, 7 fueron sometidos a fotocoagulación con láser y 6 recibieron bevacizumab intraocular. Todos presentaron ROP en estadio 3, excepto un paciente, que en estadio 2 recibió fotocoagulación con láser. Dos pacientes con ROP estadio 3 no recibieron tratamiento.

La incidencia de ROP en el subgrupo de EG <27 semanas fue del 67%, la más alta de todos los subgrupos, y el estadio 2 de ROP fue también el más frecuentemente diagnosticado para todos los subgrupos. El subgrupo de EG <27 semanas es el que aglutina todos los casos de ROP en estadio 3. Todos los prematuros que recibieron tratamiento de la ROP pertenecían al subgrupo de menor EG.

Los datos de evolución de pesos semanales se recogen en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Evolución de peso semanal de la población de estudio

DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN					
	TOTAL (n=180)	EG <27 SEMANAS (n=64)	EG 27-29 SEMANAS (n=94)	EG >29 SEMANAS (n=22)	p
Datos de peso					
Peso a 7 días (m,de)	935 (209)	801 (155)	991 (198)	1.083 (191)	<0,001
Peso a 14 días (m,de)	1.029 (235)	876 (174)	1.092 (217)	1.206 (224)	<0,001
Peso a 21 días (m,de)	^a 1.153 (272)	969 (197)	^d 1.230 (250)	1.360 (251)	<0,001
Peso a 28 días (m,de)	^a 1.308 (326)	1.076 (221)	^d 1.408 (298)	1.566 (291)	<0,001
Peso a 35 días (m,de)	^a 1.499 (382)	1.217 (261)	^d 1.624 (343)	1.791 (340)	<0,001
Peso a 42 días (m,de)	^b 1.701 (430)	^c 1.389 (323)	^e 1.859 (388)	^f 1.949 (359)	<0,001

m=media, de=desviación estándar, ^an=179, ^bn=170, ^cn=61, ^dn=93, ^en=90, ^fn=19

La evolución semanal del peso siguió un patrón ascendente, pasando de los 902 g de peso medio al nacimiento hasta los 1.701 g a los 42 días de vida. La ganancia de peso semanal no fue un valor constante sino que a medida que avanzaban las semanas, las ganancias semanales se hacían mayores; así se pasó de ganar 33 g de media en la primera semana de vida a los 202 g de ganancia entre las semana 5 y 6 de vida. El peso medio a la semana 6 de vida fue un 89% más alto respecto al peso al nacimiento.

Los prematuros de EG <27 semanas tenían valores de pesos semanales inferiores a los otros dos subgrupos y esta diferencia se mantuvo a los 42 días de vida. Las ganancias de pesos semanales también fueron inferiores para los prematuros de menor EG. El peso medio a la semana 6 de vida fue un 79% más alto respecto al peso al nacimiento para los prematuros de EG <27 semanas, fue un 94% para los prematuros de EG 27-29 semanas y fue 90% para los prematuros de EG >29 semanas.

Los datos clínicos de la población de estudio se muestran en la **Tabla 14**.

Tabla 14. Datos clínicos de la población de estudio

DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN					
	TOTAL (n=180)	EG <27 SEMANAS (n=64)	EG 27-29 SEMANAS (n=94)	EG >29 SEMANAS (n=22)	p
Datos clínicos					
Días de NP (m,de)	9,0 (3,5)	9,6 (3,4)	8,7 (3,7)	8,7 (3,0)	0,314
Oxigenoterapia (n,%)	138 (77)	58 (91)	69 (73)	11 (50)	<0,001
Necesidad de transfusiones (n,%)	90 (50)	45 (70)	40 (43)	5 (23)	<0,001
Nº de transfusiones (m,de)	1,7 (2,9)	3,4 (4,0)	0,8 (1,3)	0,6 (1,6)	<0,001
Glucemia:					<0,001
Hipoglucemia (n,%)	24 (13)	3 (5)	15 (16)	6 (27)	
Hiperglucemia (n,%)	71 (39)	38 (59)	28 (30)	5 (23)	
Hipo e hiperglucemia (n,%)	19 (11)	8 (13)	9 (10)	2 (9)	
Sepsis (n,%)	37 (21)	25 (39)	10 (11)	2 (9)	<0,001
Nº de sepsis (m,de)	0,3 (0,6)	0,6 (0,8)	0,1 (0,4)	0,1 (0,3)	<0,001
ECN (n,%)	11 (6)	3 (5)	7 (1)	1 (5)	0,74
Colestasis (n,%)	14 (8)	7 (11)	6 (6)	1 (5)	0,485
DBP (n,%)	106 (59)	51 (80)	50 (53)	5 (23)	<0,001
HIV grado ≥ 2 (n,%)	22 (12)	12 (19)	6 (6)	4 (18)	0,044
Membrana hialina (n,%)	165 (92)	63 (98)	90 (96)	12 (55)	<0,001
Surfactante (n,%)	103 (57)	51 (80)	47 (50)	5 (23)	<0,001
DAP (n,%)	84 (47)	49 (77)	31 (33)	4 (18)	<0,001
DAP tratamiento (n,%)	40 (22)	27 (42)	12 (13)	1 (5)	<0,001
Días estancia hospitalaria (m,de)	89,3 (35,2)	114,0 (39,4)	78,3 (22,1)	64,3 (26,7)	<0,001
Exitus (n,%)	2 (1)	1 (1,5)	1 (1)	0 (0)	0,834

m=media, de=desviación estándar

La población de estudio recibió nutrición parenteral un promedio de 9 días.

Más del 75% de los prematuros necesitaron oxígeno durante su estancia hospitalaria en algún momento, y la mitad también necesitaron transfusiones. Las alteraciones en la glucemia, básicamente fueron en forma de hiperglucemia, que la presentaron el 39% de la población. Treinta y siete prematuros tuvieron una sepsis confirmada. El número de sepsis fue de 49 y el estafilococo plasmacoagulasa negativo estaba identificado en 26 de ellas. Once y 14 prematuros desarrollaron ECN y colestasis, respectivamente. Casi un 60% de los prematuros desarrollaron DBP, y más del 90% presentaron enfermedad de la membrana hialina que necesitaron de la administración de surfactante en un porcentaje del 57%. Ochenta y cuatro prematuros fueron diagnosticados de DAP y precisaron tratamiento más del 20%: 28 con ibuprofeno intravenoso, 10 con ibuprofeno intravenoso y cirugía, 1 con ibuprofeno y paracetamol intravenosos y 1 con paracetamol intravenoso. La estancia hospitalaria media se acercó a los 3 meses y solamente 2 pacientes fallecieron.

Los prematuros de EG <27 semanas recibieron la nutrición parenteral casi 1 día más que los otros dos subgrupos. Más de 90% de este subgrupo precisó oxigenoterapia, así como mayor necesidad de transfusiones: más de 3 transfusiones por paciente cuando en los subgrupos de EG 27-29 semanas y EG >29 semanas, no alcanzaron 1 transfusión por paciente. En cuanto a las glucemias, 49 prematuros del subgrupo de EG <27 semanas (77%) presentaron alteraciones, principalmente hiperglucemias, 52 prematuros del subgrupo de EG 27-29 semanas (55%) presentaron alteraciones también en forma de hiperglucemias y 13 de los prematuros del subgrupo de EG >29 semanas (59%) presentaron alteraciones pero básicamente en forma de hipoglucemias. La sepsis fue más frecuente también en los de menor EG: de los 37 pacientes de la población de estudio que presentaron sepsis, 25 pertenecían al subgrupo de EG <27 semanas, y de las 49 sepsis confirmadas, 36 se diagnosticaron en prematuros de este subgrupo. La ECN y la colestasis no alcanzaron el 10% de media de los prematuros en cualquier subgrupo, excepto para los de EG <27 semanas donde el porcentaje de la colestasis aumentó hasta el 11%. La frecuencia de DBP fue más elevada para los pacientes de menor EG, siendo casi 4 veces la frecuencia de DBP que presentó el subgrupo de EG >29 semanas. La incidencia de HIV de grado ≥ 2 fue menor para el subgrupo de EG 27-29 semanas, siendo prácticamente la misma para los otros 2 subgrupos. La frecuencia de membrana hialina fue del mismo orden en los prematuros de EG <27 semanas y en los de EG 27-29 semanas, situándose por encima del 95%, aunque la necesidad de surfactante fue mayor para los de menor EG.

En el subgrupo de EG <27 semanas también se diagnosticó el DAP con mayor frecuencia que en los otros dos subgrupos, y más del 50% necesitaron tratamiento. En este subgrupo la estancia hospitalaria se acercó a los 4 meses, y prácticamente fue la mitad para los de EG >29 semanas.

5.2 RESULTADOS EN POBLACIÓN DE ESTUDIO

De los 180 prematuros que fueron analizados en el periodo de estudio, 90 recibieron los lípidos Clinoleic® en su nutrición parenteral y los otros 90 recibieron SMOFlipid®.

Los datos biodemográficos, obstétricos y analíticos para los dos grupos de lípidos se recogen en la **Tabla 15**.

Tabla 15. Datos biodemográficos, obstétricos y analíticos de los dos grupos de tratamiento

	CLINOLEIC® (n=90)	SMOFLIPID® (n=90)	p
Datos biodemográficos			
Sexo mujer (n,%)	48 (53)	45 (50)	0,657
EG semanas (m,de)	27,4 (1,7)	26,9 (1,9)	0,04
Peso nacimiento (g) (m,de)	919 (195)	884 (227)	0,275
Datos obstétricos			
Edad de la madre (años) (m,de)	33,2 (6,2)	33,9 (6,8)	0,457
Corticoides antenatales:			0,013
0 dosis (n,%)	1 (1)	0 (0)	
1 dosis (n,%)	22 (24)	9 (10)	
2 dosis (n,%)	67 (74)	81 (90)	
Cesárea (n,%)	62 (69)	66 (73)	0,513
Gemelaridad (n,%)	27 (30)	30 (33)	0,633
APGAR minuto 1 (m,de)	5,5 (2,0)	4,8 (2,1)	0,019
APGAR minuto 5 (m,de)	7,6 (1,6)	6,9 (1,8)	0,006
CRIB (m,de)	^a 9,3 (2,6)	9,9 (2,9)	0,2
RCIU (n,%)	23 (26)	18 (20)	0,377
Datos analíticos			
Hemoglobina inicial (g/dL) (m,de)	14,7 (2,0)	^a 14,4 (1,9)	0,201
Leucocitos inicial (celx10 ⁶ /mL) (m,de)	10,5 (10,2)	^a 10,5 (7,7)	0,991
Plaquetas inicial (celx10 ⁶ /mL) (m,de)	220,9 (76,4)	^a 217,0 (80,8)	0,745

m=media, de=desviación estándar, ^an= 89 pacientes

La distribución de los prematuros por sexo no mostró diferencias entre los dos grupos de tratamiento. En cambio, la EG media de los prematuros del grupo SMOFLIPID® fue menor respecto al grupo CLINOLEIC®, y esta diferencia fue estadísticamente significativa

($p=0,04$). El peso aun siendo menor para el grupo SMOFLIPID®, no fue diferente estadísticamente significativo. No hubo diferencias entre las edades de las madres, ni el nacimiento por cesárea ni el embarazo múltiple entre los dos grupos de tratamiento. En cambio sí se observaron diferencias en cuanto a la maduración pulmonar con corticoides antenatales; en el grupo Clinoleic® la maduración fue completa en el 74% de los pacientes y en el grupo SMOFLIPID®, lo fue en el 90%. La puntuación APGAR al minuto 1 y 5 de vida fue superior para el grupo Clinoleic®, y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,019$ y $p=0,006$, respectivamente), pero el índice CRIB no fue diferente entre los dos grupos de tratamiento ($p=0,2$), ni la proporción de RCIU ($p=0,377$).

En los valores analíticos iniciales no hubo diferencias entre los dos grupos de tratamiento.

5.2.1 RESULTADO PRINCIPAL EN POBLACIÓN DE ESTUDIO

La incidencia de ROP, su distribución por estadios y la necesidad de tratamiento de la ROP en los grupos de tratamiento se resumen en la **Tabla 16**.

Tabla 16. Incidencia de ROP, distribución por estadios y necesidad de tratamiento de la ROP para los dos grupos de tratamiento

	CLINOLEIC® (n=90)	SMOFLIPID® (n=90)	p
ROP (n,%)	36 (40)	37 (41)	0,88
ROP:			0,607
Estadio 1 (n,%)	4 (4)	2 (2)	
Estadio 2 (n,%)	27 (30)	26 (29)	
Estadio 3 (n,%)	5 (6)	9 (10)	
ROP Tratamiento (n,%)	4 (4)	9 (10)	0,152

La incidencia de ROP entre los dos grupos de lípidos fue prácticamente la misma (40% para el grupo Clinoleic® y 41% para el grupo SMOFLIPID®), así como la

distribución de la ROP por estadios, siendo las diferencias no estadísticamente significativas. La necesidad de tratamiento, aun teniendo una frecuencia diferente, no fue suficiente para ser estadísticamente significativa.

5.2.2 RESULTADOS SECUNDARIOS EN POBLACIÓN DE ESTUDIO

La ganancia de peso semanal en las primeras 6 semanas de vida de los dos grupos de tratamiento se recoge en la **Tabla 17**.

Tabla 17. Ganancia de peso semanal de los dos grupos de tratamiento

	CLINOLEIC® (n=90)	SMOFLIPID® (n=90)	p
Datos de peso (g)			
Peso a 7 días (m,de)	936 (194)	926 (219)	0,716
Peso a 14 días (m,de)	1.029 (211)	1.025 (259)	0,885
Peso a 21 días (m,de)	^a 1.261 (246)	1.144 (296)	0,656
Peso a 28 días (m,de)	^a 1.325 (291)	1.290 (359)	0,468
Peso a 35 días (m,de)	^a 1.517 (343)	1.467 (416)	0,38
Peso a 42 días (m,de)	^b 1.733 (376)	^c 1.659 (428)	0,26

m=media, de=desviación estándar, ^an= 89 pacientes, ^bn=86 pacientes, ^cn=84 pacientes

El peso medio semanal no fue diferente para los dos grupos de tratamiento en ninguno de los registros. El grupo SMOFlipid® partió de un peso al nacimiento menor, y en todos los registros se mantuvo por debajo del peso medio del grupo Clinoleic®.

Los resultados clínicos de los dos grupos de tratamiento se muestran en la **Tabla 18**.

Tabla 18. Resultados clínicos de los dos grupos de tratamiento

	CLINOLEIC® (n=90)	SMOFLIPID® (n=90)	p
Datos clínicos			
Días de NP (m,de)	8,9 (2,7)	9,2 (4,2)	0,541
Oxigenoterapia (n,%)	70 (78)	68 (76)	0,726
Necesidad de transfusiones (n,%)	43 (48)	47 (52)	0,554
Nº de transfusiones (m,de)	1,6 (2,9)	1,9 (2,9)	0,527
Glucemia:			0,972
Hipoglucemia (n,%)	12 (13)	12 (13)	
Hiperglucemia (n,%)	33 (37)	38 (42)	
Hipo e hiperglucemia (n,%)	10 (11)	9 (10)	
Sepsis (n,%)	17 (19)	20 (22)	0,583
Nº de sepsis (m,de)	0,2 (0,5)	0,3 (0,7)	0,262
ECN (n,%)	4 (4)	7 (8)	0,353
Colestasis (n,%)	5 (6)	9 (10)	0,268
DBP (n,%)	57 (63)	49 (54)	0,228
HIV grado ≥ 2 (n,%)	11 (12)	11 (12)	1
Membrana hialina (n,%)	83 (92)	82 (91)	0,789
Surfactante (n,%)	47 (52)	56 (62)	0,177
DAP (n,%)	41 (46)	43 (48)	0,778
DAP tratamiento (n,%)	24 (27)	16 (18)	0,131
Días estancia hospitalaria (m,de)	85 (34)	93 (36)	0,232
Exitus (n,%)	1 (1)	1 (1)	1

m=media, de=desviación estándar

Ninguno de los resultados clínicos fue estadísticamente diferente entre los dos grupos de tratamiento. Resaltar que la frecuencia de ECN y de colestasis fue el doble para el grupo de SMOFLIPID® (8% y 10%, respectivamente) frente a la de CLINOLEIC® (4% y 6%, respectivamente).

5.3 RESULTADOS EN SUBGRUPO EG <27 SEMANAS

El número de prematuros de EG <27 semanas es 64, de los cuales 21 recibió la nutrición parenteral con lípidos Clinoleic® y 43 la recibieron con lípidos SMOFlipid®.

Los resultados obtenidos para los dos grupos de lípidos en el subgrupo de prematuros de EG <27 semanas se recogen en la **Tabla 19**.

Tabla 19. Datos biodemográficos, obstétricos y analíticos de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG <27 semanas

PREMATUROS EG <27 SEMANAS			
	CLINOLEIC® (n=21)	SMOFLIPID® (n=43)	p
Datos biodemográficos			
Sexo mujer (n,%)	6 (29)	17 (40)	0,399
Peso nacimiento (g) (m,de)	772 (124)	779 (181)	0,874
Datos obstétricos			
Edad de la madre (años) (m,de)	32 (5,4)	34,0 (7,3)	0,276
Corticoides antenatales:			0,005
0 dosis (n,%)	0 (0)	0 (0)	
1 dosis (n,%)	6 (29)	3 (7)	
2 dosis (n,%)	15 (71)	40 (93)	
Cesárea (n,%)	9 (43)	29 (67)	0,062
Gemelaridad (n,%)	2 (10)	14 (33)	0,047
APGAR minuto 1 (m,de)	4,5 (1,6)	4,0 (2,0)	0,303
APGAR minuto 5 (m,de)	6,8 (1,2)	6 (1,9)	0,082
CRIB (m,de)	12,4 (2,0)	12,1 (2,1)	0,571
RCIU (n,%)	2 (10)	3 (7)	0,727
Datos analíticos			
Hemoglobina inicial (g/dL) (m,de)	13,9 (1,8)	^a 13,7 (1,9)	0,584
Leucocitos inicial (celx10⁶/mL) (m,de)	11,4 (9,1)	^a 12,7 (9,1)	0,595
Plaquetas inicial (celx10⁶/mL) (m,de)	211,1 (86,1)	^a 224,0 (88,1)	0,585

m=media, de=desviación estándar, ^an=42

Los dos grupos de tratamiento de la subpoblación de prematuros de EG <27 semanas solo mostró diferencias estadísticamente significativas en dos variables. La administración de corticosteroides antenatales para la maduración pulmonar completa

tuvo una mayor proporción para el grupo SMOFlipid® (93%) frente al grupo Clinoleic® (71%). La gemelaridad fue mayor para el grupo SMOFlipid® (33% frente a 10%) y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,047$).

Cabe destacar que aunque las diferencias no son significativas, la proporción de cesáreas fue mayor para el grupo SMOFlipid® (67%) frente a la del grupo Clinoleic® (43%) ($p=0,062$) y los valores para el APGAR en los minutos 1 y 5 de vida fueron menores para el grupo de SMOFlipid® ($p=0,303$ y $p=0,082$, respectivamente).

5.3.1 RESULTADO PRINCIPAL EN SUBGRUPO EG <27 SEMANAS

Los resultados de incidencia de ROP, distribución por estadios y necesidad de tratamiento de la ROP obtenidos para los dos grupos de lípidos en el subgrupo de prematuros de EG <27 semanas se recogen en la **Tabla 20**.

Tabla 20. Incidencia de ROP, distribución por estadios y necesidad de tratamiento de la ROP para los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG <27 semanas

PREMATUROS EG <27 SEMANAS			
	CLINOLEIC® (n=21)	SMOFLIPID® (n=43)	p
ROP (n,%)	17 (81)	26 (60)	0,104
ROP:			0,218
Estadio 1 (n,%)	1 (5)	0 (0)	
Estadio 2 (n,%)	11 (52)	17(40)	
Estadio 3 (n,%)	5 (24)	9 (21)	
ROP Tratamiento (n,%)	4 (19)	9 (21)	0,863

Cuarenta y tres prematuros de EG <27 semanas desarrollaron ROP, 17 en el grupo Clinoleic® y 26 en el grupo SMOFlipid®. La diferencia de la incidencia de ROP en los dos grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa ($p=0,104$), pero fue superior en el grupo Clinoleic® (81%) comparado con el grupo SMOFlipid® (60%).

Las ROP diagnosticadas se concentraron en el estadio 2 (52% en el grupo Clinoleic® y 40% en el grupo SMOFlipid®). De los pacientes en estadio 3 de la ROP, 4 del grupo Clinoleic® precisaron tratamiento (3 fotocoagulación con láser y 1 bevacizumab intraocular) y 8 del grupo SMOFlipid® (3 fotocoagulación con láser y 5 bevacizumabs intraocular). Del grupo SMOFlipid®, 1 prematuro con ROP en estadio 3 no precisó tratamiento y 1 paciente con ROP en estadio 2 recibió tratamiento (fotocoagulación con láser). La diferencia en la necesidad de tratamiento de la ROP no fue estadísticamente significativa entre los dos grupos de lípidos.

5.3.2 RESULTADOS SECUNDARIOS EN SUBGRUPO EG <27 SEMANAS

La ganancia de peso semanal en las primeras 6 semanas de vida de los dos grupos de tratamiento para el subgrupo de prematuros de EG <27 semanas se recoge en la **Tabla 21**.

Tabla 21. Ganancia de peso semanal de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG <27 semanas

PREMATUROS EG <27 SEMANAS			
	CLINOLEIC® (n=21)	SMOFLIPID® (n=43)	p
Datos de peso (g)			
Peso a 7 días (m,de)	794 (110)	805 (174)	0,781
Peso a 14 días (m,de)	879 (159)	874 (183)	0,911
Peso a 21 días (m,de)	966 (175)	971 (208)	0,936
Peso a 28 días (m,de)	1.072 (188)	1.078 (238)	0,928
Peso a 35 días (m,de)	1.210 (236)	1.221 (275)	0,876
Peso a 42 días (m,de)	1.390 (273)	^a 1.388 (349)	0,985

m=media, de=desviación estándar, ^an=40

El peso medio semanal no fue diferente para los dos grupos de tratamiento en ninguno de los registros. Los grupos Clinoleic® y SMOFlipid® partieron de un peso medio al

nacimiento prácticamente idéntico (772 g y 779 g respectivamente), y así se mantuvieron a lo largo de las 6 semanas en las que se registró el peso.

Los resultados clínicos de los dos grupos de tratamiento en los prematuros de EG <27 semanas de muestran en la **Tabla 22**.

Tabla 22. Resultados clínicos de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG <27 semanas

PREMATUROS EG <27 SEMANAS			
	CLINOLEIC® (n=21)	SMOFLIPID® (n=43)	p
Datos clínicos			
Días de NP (<i>m,de</i>)	9,9 (3,4)	9,4 (3,4)	0,649
Oxigenoterapia (<i>n,%</i>)	19 (90)	39 (91)	0,978
Necesidad de transfusiones (<i>n,%</i>)	17 (81)	28 (65)	0,199
Nº de transfusiones (<i>m,de</i>)	4,3 (4,9)	3,0 (3,6)	0,246
Glucemia:			0,475
Hipoglucemia (<i>n,%</i>)	1 (5)	2 (5)	
Hiperglucemia (<i>n,%</i>)	13 (62)	25 (58)	
Hipo e hiperglucemia (<i>n,%</i>)	2 (10)	6 (14)	
Sepsis (<i>n,%</i>)	9 (43)	16 (37)	0,67
Nº de sepsis (<i>m,de</i>)	0,6 (0,8)	0,6 (0,8)	0,952
ECN (<i>n,%</i>)	1 (5)	2 (5)	0,985
Colestasis (<i>n,%</i>)	1 (5)	6 (14)	0,276
DBP (<i>n,%</i>)	18 (86)	33 (77)	0,41
HIV grado ≥ 2 (<i>n,%</i>)	4 (19)	8 (19)	0,967
Membrana hialina (<i>n,%</i>)	21 (100)	42 (98)	0,489
Surfactante (<i>n,%</i>)	15 (71)	36 (84)	0,258
DAP (<i>n,%</i>)	17 (81)	32 (74)	0,57
DAP tratamiento (<i>n,%</i>)	13 (62)	14 (33)	0,026
Días estancia hospitalaria (<i>m,de</i>)	119,1 (44,9)	111,4 (36,7)	0,47
Exitus (<i>n,%</i>)	1 (5)	0 (0)	0,154

m=media, de=desviación estándar

De todas las variables solamente la necesidad de tratamiento del DAP fue estadísticamente diferente entre los dos grupos: un 62% de los prematuros del grupo Clinoleic® en comparación con el 33% del grupo SMOFlipid® ($p=0,026$). El resto de las variables no fueron estadísticamente diferentes entre los dos grupos, aunque el grupo Clinoleic® precisó más transfusiones (81% frente a 65%, $p= 0,199$), y el grupo SMOFlipid® diagnosticó más colestasis (14% frente a 5%, $p= 0,276$). La duración media de la estancia hospitalaria fue de 4 meses para el grupo Clinoleic® y para el grupo SMOFlipid® fue una semana inferior.

5.4 RESULTADOS EN SUBGRUPO EG 27-29 SEMANAS

El número de prematuros de EG 27-29 semanas es 94, de los cuales 57 recibieron la nutrición parenteral con lípidos Clinoleic® y 37 la recibieron con lípidos SMOFlipid®.

Los resultados obtenidos para los dos grupos de lípidos en el subgrupo de prematuros de EG 27-29 semanas se recogen en la **Tabla 23**.

Tabla 23. Datos biodemográficos, obstétricos y analíticos de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG 27-29 semanas

PREMATUROS EG 27-29 SEMANAS			
	CLINOLEIC® (n=57)	SMOFLIPID® (n=37)	p
Datos biodemográficos			
Sexo mujer (n,%)	36 (63)	21 (57)	0,540
Peso nacimiento (g) (m,de)	948 (190)	973 (222)	0,553
Datos obstétricos			
Edad de la madre (años) (m,de)	33,4 (6,8)	33,1 (6,0)	0,845
Corticoides antenatales:			0,404
0 dosis (n,%)	1 (2)	0 (0)	
1 dosis (n,%)	14 (25)	5 (14)	
2 dosis (n,%)	42 (74)	32 (86)	
Cesárea (n,%)	42 (74)	28 (76)	0,831
Gemelaridad (n,%)	19 (33)	12 (32)	0,929
APGAR minuto 1 (m,de)	5,7 (1,9)	5,7 (1,8)	0,966
APGAR minuto 5 (m,de)	7,7 (1,5)	7,8 (1,0)	0,869
CRIB (m,de)	^a 8,8 (1,7)	8,2 (1,6)	0,092
RCIU (n,%)	14 (25)	10 (27)	0,792
Datos analíticos			
Hemoglobina inicial (g/dL) (m,de)	14,9 (2,0)	14,7 (1,4)	0,547
Leucocitos inicial (celx10⁶/mL) (m,de)	10,8 (11,6)	9,1 (6,0)	0,414
Plaquetas inicial (celx10⁶/mL) (m,de)	229,3 (73,9)	207,6 (63,1)	0,144

m=media, de=desviación estándar, ^an=56

Los dos grupos de tratamiento de la subpoblación de prematuros de EG 27-29 semanas no mostró diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las

variables. La administración de corticosteroides antenatales para la maduración pulmonar completa tuvo una mayor proporción para el grupo SMOFlipid® (86%) frente al grupo Clinoleic® (74%). La puntuación del test APGAR al minuto 1 y 5 de vida coincidió para los dos grupos de tratamiento ($p=0,966$ y $p=0,869$, respectivamente). El índice CRIB fue ligeramente superior para el grupo Clinoleic®, pero sin significación estadística ($p=0,092$).

5.4.1 RESULTADO PRINCIPAL EN SUBGRUPO EG 27-29 SEMANAS

Los resultados obtenidos de incidencia de ROP, distribución por estadios y necesidad de tratamiento de la ROP para los dos grupos de lípidos en el subgrupo de prematuros de EG 27-29 semanas se recogen en la **Tabla 24**.

Tabla 24. Incidencia de ROP, distribución por estadios y necesidad de tratamiento de la ROP para los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG 27-29 semanas

PREMATUROS EG 27-29 SEMANAS			
	CLINOLEIC® (n=57)	SMOFLIPID® (n=37)	p
ROP (n,%)	17 (30)	10 (27)	0,773
ROP:			0,947
Estadio 1 (n,%)	3 (5)	2 (5)	
Estadio 2 (n,%)	14 (25)	8 (22)	
Estadio 3 (n,%)	0 (0)	0 (0)	
ROP Tratamiento (n,%)	0 (0)	0 (0)	1

Treinta y siete prematuros de EG 27-29 semanas desarrollaron ROP, 17 en el grupo Clinoleic® y 10 en el grupo SMOFlipid®. La diferencia de la incidencia de ROP en los dos grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa ($p=0,773$), pero fue superior en el grupo Clinoleic® (30%) comparado con el grupo SMOFlipid® (27%).

Las ROP diagnosticadas se concentraron en el estadio 2 (25% en el grupo Clinoleic® y 22% en el grupo SMOFlipid®). Un 5% de los prematuros de cada grupo de

tratamiento desarrolló ROP en estadio 1. No hubo ningún prematuro con ROP en estadio 3 en ninguno de los grupos de tratamiento. Tampoco hubo ningún tratamiento de la ROP en ninguno de los dos grupos de lípidos.

5.4.2 RESULTADOS SECUNDARIOS EN SUBGRUPO EG 27-29 SEMANAS

La ganancia de peso semanal en las primeras 6 semanas de vida de los dos grupos de tratamiento para el subgrupo de prematuros de EG 27-29 semanas se recoge en la **Tabla 25**.

Tabla 25. Ganancia de peso semanal de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG 27-29 semanas

PREMATUROS EG 27-29 SEMANAS			
	CLINOLEIC® (n=57)	SMOFLIPID® (n=37)	p
Datos de peso (g)			
Peso a 7 días (m,de)	977 (186)	1.012 (215)	0,406
Peso a 14 días (m,de)	1.069 (189)	1.129 (252)	0,193
Peso a 21 días (m,de)	^a 1.204 (220)	1.270 (288)	0,210
Peso a 28 días (m,de)	^a 1.386 (261)	1.440 (348)	0,394
Peso a 35 días (m,de)	^a 1.598 (293)	1.664 (409)	0,366
Peso a 42 días (m,de)	^b 1.839 (335)	^c 1.891 (462)	0,542

m=media, de=desviación estándar, ^an=56, ^bn=55, ^cn=35

El peso medio semanal no fue diferente para los dos grupos de tratamiento en ninguno de los registros. Los grupos Clinoleic® y SMOFlipid® partieron de un peso medio al nacimiento de 948 g y 973 g respectivamente, y el peso medio semanal de los prematuros del grupo SMOFlipid® siempre se mantuvo por encima del peso medio semanal del grupo Clinoleic®, aunque estas diferencias nunca fueron significativas.

Los resultados clínicos de los dos grupos de tratamiento en los prematuros de EG 27-29 semanas de muestran en la **Tabla 26**.

Tabla 26. Resultados clínicos de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG 27-29 semanas

PREMATUROS EG 27-29 SEMANAS			
	CLINOLEIC® (n=57)	SMOFLIPID® (n=37)	p
Datos clínicos			
Días de NP (m,de)	8,6 (2,4)	9,0 (5,2)	0,555
Oxigenoterapia (n,%)	46 (81)	23 (62)	0,047
Necesidad de transfusiones (n,%)	23 (40)	17 (46)	0,597
Nº de transfusiones (m,de)	0,8 (1,3)	0,8 (1,4)	0,910
Glucemia:			0,597
Hipoglucemia (n,%)	10 (18)	5 (14)	
Hiperglucemia (n,%)	16 (28)	12 (32)	
Hipo e hiperglucemia (n,%)	6(11)	3 (8)	
Sepsis (n,%)	7 (12)	3 (8)	0,527
Nº de sepsis (m,de)	0,1 (0,3)	0,1 (0,4)	0,846
ECN (n,%)	3 (5)	4 (11)	0,322
Colestasis (n,%)	4 (7)	2 (5)	0,758
DBP (n,%)	37 (65)	13 (35)	0,004
HIV grado ≥ 2 (n,%)	4 (7)	2 (5)	0,758
Membrana hialina (n,%)	55 (96)	35 (95)	0,660
Surfactante (n,%)	29 (51)	18 (49)	0,835
DAP (n,%)	22 (39)	9 (24)	0,154
DAP tratamiento (n,%)	10 (18)	2 (5)	0,087
Días estancia hospitalaria (m,de)	77,4 (20,4)	79,6 (24,7)	0,644
Exitus (n,%)	0 (0)	1 (3)	0,216

m=media, de=desviación estándar

De todas las variables solamente hubo dos en que la diferencia fuera estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento. La oxigenoterapia fue necesaria en el

81% de los prematuros del grupo Clinoleic® y en el 62% del grupo SMOFlipid® ($p=0,047$) y la DBP fue diagnosticada en el 65% de los pacientes en el grupo Clinoleic® y en el 35% de los del grupo SMOFlipid® ($p=0,004$). El resto de las variables no fueron estadísticamente diferentes entre los dos grupos, aunque el grupo Clinoleic® presentó más de incidencia de sepsis que el grupo SMOFlipid® (12% frente a 8%, $p= 0,527$), mayor incidencia de DAP (39% frente a 24%, respectivamente) y mayor necesidad de tratamiento del DAP (18% frente a 5%, $p=0,087$).

5.5 RESULTADOS EN SUBGRUPO EG >29 SEMANAS

El número de prematuros de EG >29 semanas es 22, de los cuales 12 recibieron la nutrición parenteral con lípidos Clinoleic® y 10 la recibieron con lípidos SMOFlipid®.

Los resultados obtenidos para los dos grupos de lípidos en el subgrupo de prematuros de EG >29 semanas se recogen en la **Tabla 27**.

Tabla 27. Datos biodemográficos, obstétricos y analíticos de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG >29 semanas

PREMATUROS EG >29 SEMANAS			
	CLINOLEIC® (n=12)	SMOFLIPID® (n=10)	p
Datos biodemográficos			
Sexo mujer (n,%)	6 (50)	7 (70)	0,366
Peso nacimiento (g) (m,de)	1.040 (185)	1.010 (241)	0,744
Datos obstétricos			
Edad de la madre (años) (m,de)	34,3 (4,1)	36,6 (7,7)	0,385
Corticoides antenatales:			0,541
0 dosis (n,%)	0 (0)	0 (0)	
1 dosis (n,%)	2 (17)	1 (10)	
2 dosis (n,%)	10 (83)	9 (90)	
Cesárea (n,%)	11 (92)	9 (90)	0,899
Gemelaridad (n,%)	6 (50)	4 (40)	0,658
APGAR minuto 1 (m,de)	6,4 (2,5)	5,1 (2,2)	0,208
APGAR minuto 5 (m,de)	8 (2,2)	7,1 (1,7)	0,308
CRIB (m,de)	6,3 (2,2)	6,4 (1,9)	0,941
RCIU (n,%)	7 (58)	5 (50)	0,712
Datos analíticos			
Hemoglobina inicial (g/dL) (m,de)	15,4 (2,1)	16,3 (2,3)	0,382
Leucocitos inicial (celx10⁶/mL) (m,de)	7,1 (2,6)	5,8 (2,5)	0,239
Plaquetas inicial (celx10⁶/mL) (m,de)	197,9 (70,1)	223 (109,1)	0,521

m=media, de=desviación estándar

Los dos grupos de tratamiento de la subpoblación de prematuros de EG >29 semanas no mostró diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables. La administración de corticosteroides antenatales para la maduración pulmonar completa

tuvo una mayor proporción para el grupo SMOFLIPID® (90%) frente al grupo Clinoleic® (83%). La puntuación media del test APGAR al minuto 1 y 5 de vida fue superior para el grupo Clinoleic® (6,4 frente a 5,1, y 8 frente a 7,1, respectivamente) pero sin significación estadística ($p=0,208$ y $p=0,308$, respectivamente). La concentración media de leucocitos también fue superior para el grupo de Clinoleic® ($7,1 \times 10^6/\text{mL}$ frente a $5,8 \times 10^6/\text{mL}$, $p=0,239$).

5.5.1 RESULTADO PRINCIPAL EN SUBGRUPO EG > 29 SEMANAS

Los resultados obtenidos de incidencia de ROP, distribución por estadios y necesidad de tratamiento de la ROP para los dos grupos de lípidos en el subgrupo de prematuros de EG >29 semanas se recogen en la **Tabla 28**.

Tabla 28. Incidencia de ROP, distribución por estadios y necesidad de tratamiento de la ROP para los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG >29 semanas

PREMATUROS EG >29 SEMANAS			
	CLINOLEIC® (n=12)	SMOFLIPID® (n=10)	p
ROP (n,%)	2 (17)	1 (10)	0,668
ROP:			0,65
Estadio 1 (n,%)	0 (0)	0 (0)	
Estadio 2 (n,%)	2 (17)	1 (10)	
Estadio 3 (n,%)	0 (0)	0 (0)	
ROP Tratamiento (n,%)	0 (0)	0 (0)	1

Tres prematuros desarrollaron ROP, 2 en el grupo de Clinoleic® y 1 en el grupo SMOFLIPID®. No se diagnosticó ningún prematuro con ROP en estadio 1 ni en estadio 3, todos los casos fueron ROP en estadio 2 y ninguno de ellos precisó tratamiento.

5.5.2 RESULTADOS SECUNDARIOS EN SUBGRUPO EG >29 SEMANAS

La ganancia de peso semanal en las primeras 6 semanas de vida de los dos grupos de tratamiento para el subgrupo de prematuros de EG >29 semanas se recoge en la **Tabla 29**.

Tabla 29. Ganancia de peso semanal de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG >29 semanas

PREMATUROS EG >29 SEMANAS			
	CLINOLEIC® (n=12)	SMOFLIPID® (n=10)	p
Datos de peso (g)			
Peso a 7 días (m,de)	1.093 (161)	1.071 (231)	0,792
Peso a 14 días (m,de)	1.195 (186)	1.219 (274)	0,813
Peso a 21 días (m,de)	1.357 (232)	1.365 (285)	0,943
Peso a 28 días (m,de)	1.561 (273)	1.572 (326)	0,937
Peso a 35 días (m,de)	1.794 (322)	1.787 (377)	0,959
Peso a 42 días (m,de)	^a 1.956 (307)	^b 1.941 (428)	0,928

m=media, de=desviación estándar, ^an=10, ^bn=9

El peso medio semanal no fue diferente para los dos grupos de tratamiento en ninguno de los registros. Los grupos Clinoleic® y SMOFlipid® partieron de un peso medio al nacimiento de 1.040 g y 1.010 g respectivamente, y la diferencia de peso medio semanal de los prematuros de los dos grupos de tratamiento nunca fue estadísticamente significativa.

Los resultados clínicos de los dos grupos de tratamiento en los prematuros de EG >29 semanas de muestran en la **Tabla 30**.

Tabla 30. Resultados clínicos de los dos grupos de tratamiento en prematuros de EG >29 semanas

PREMATUROS EG >29 SEMANAS			
	CLINOLEIC® (n=12)	SMOFLIPID® (n=10)	p
Datos clínicos			
Días de NP (m,de)	8,7 (2,3)	8,8 (3,8)	0,921
Oxigenoterapia (n,%)	5 (42)	6 (60)	0,416
Necesidad de transfusiones (n,%)	3 (25)	2 (20)	0,793
Nº de transfusiones (m,de)	0,4 (0,8)	0,8 (2,2)	0,579
Glucemia:			0,265
Hipoglucemia (n,%)	1 (8)	5 (50)	
Hiperglucemia (n,%)	4 (33)	1 (10)	
Hipo e hiperglucemia (n,%)	2 (17)	0 (0)	
Sepsis (n,%)	1 (8)	1 (10)	0,899
Nº de sepsis (m,de)	1 (8)	1 (10)	0,899
ECN (n,%)	0 (0)	1 (10)	0,284
Colestasis (n,%)	0 (0)	1 (10)	0,284
DBP (n,%)	2 (17)	3 (30)	0,481
HIV grado ≥ 2 (n,%)	3 (25)	1 (10)	0,388
Membrana hialina (n,%)	7 (58)	5 (50)	0,712
Surfactante (n,%)	3 (25)	2 (20)	0,793
DAP (n,%)	2 (17)	2 (20)	0,848
DAP tratamiento (n,%)	1 (8)	0 (0)	0,374
Días estancia hospitalaria (m,de)	64,6 (28,3)	63,9 (26,1)	0,954
Exitus (n,%)	0 (0)	0 (0)	1

m=media, de=desviación estándar

No hubo ninguna variable en que la diferencia fuera estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento. La oxigenoterapia fue necesaria en el 42% de los

prematuros del grupo Clinoleic® y en el 60% del grupo SMOFlipid® ($p=0,416$). Un 33% de los prematuros del grupo Clinoleic® presentó hiperglucemia; en cambio un 50% de los prematuros del grupo SMOFlipid® presentaron hipoglucemia. La DBP fue diagnosticada en el 17% de los pacientes en el grupo Clinoleic® y en el 30% de los del grupo SMOFlipid® ($p=0,481$).

6 DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

En un estudio previo realizado en el año 2.003 en el Hospital Vall d'Hebron la incidencia de ROP fue del 29,2% de los recién nacidos de peso inferior a 1.501 g, de los cuales el 5,6% precisaron tratamiento (6). Los resultados de ROP y de necesidad de tratamiento presentados en este trabajo son superiores (41% y 7%, respectivamente) porque los criterios para la realización de exploraciones oftálmicas en estos momentos son más restrictivos y se realizan en prematuros menores de 31 semanas de EG y cuyo peso al nacimiento es inferior a 1.251 g. Como no podía ser de otra manera, los prematuros de EG <27 semanas presentan un porcentaje más alto de ROP (67%) y mayor necesidad de tratamiento (20% de los prematuros de este subgrupo y 30% de los prematuros de este subgrupo con ROP).

6.1 INFLUENCIA DEL TIPO DE LÍPIDOS SOBRE LA ROP Y LAS VARIABLES CLÍNICAS

Este estudio es el primero realizado en España donde se ha comparado el efecto del tipo de lípidos de la nutrición parenteral (Clinoleic® o SMOFlipid®) sobre la ROP y la necesidad de tratamiento en prematuros de EG <31 semanas y peso al nacimiento <1.251 g. Contrario a nuestra hipótesis, los resultados demostraron que SMOFlipid® no ejerce un efecto protector o beneficioso sobre la ROP pues no se detectaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento. La incidencia de ROP fue prácticamente la misma para los dos grupos de tratamiento (40% para Clinoleic® y 41% para SMOFlipid®, $p=0,880$). Mayoritariamente se trataba de ROP estadio 2 (30% y 29%, respectivamente); en el estadio 3 de la ROP había una mayor diferencia de incidencia sin llegar a ser significativa, pero en sentido contrario al esperado: 5 pacientes del grupo Clinoleic® y 9 pacientes del grupo SMOFlipid®. Cuatro pacientes del grupo Clinoleic® precisaron tratamiento de la ROP frente a 9 pacientes del grupo SMOFlipid®. Aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, se observó una tendencia a un mayor número de casos de ROP estadio 3 y de necesidad de tratamiento para el grupo SMOFlipid®. Los grupos de tratamiento solo son estadísticamente diferentes en las semanas de gestación al nacimiento (27,4 semanas para el grupo Clinoleic® y 26,9 semanas para el grupo SMOFlipid®, $p=0,004$), en las

dosis de corticoides antenatales recibidas ($p=0,013$) y en las puntuaciones del test APGAR a 1 minuto de vida (5,5 para grupo Clinoleic® y 4,8 para grupo SMOFlipid®, $p=0,019$) y del test APGAR a los 5 minutos de vida (7,6 para grupo Clinoleic® y 6,9 para grupo SMOFlipid®, $p=0,006$). Los prematuros del grupo SMOFlipid® tenían menor EG al nacimiento, recibieron la maduración pulmonar completa con corticoides en mayor proporción, presentaron mayor sufrimiento durante el nacimiento y su adaptación al medio y recuperación fue peor que en el grupo Clinoleic®.

En nuestro estudio, la duración media en días de la nutrición parenteral fue de 8,9 para el grupo Clinoleic® y de 9,2 para el grupo SMOFlipid®. Cabe destacar que en el grupo Clinoleic® 55 prematuros recibieron la nutrición parenteral más de 7 días y 4, más de 14 días (16, 16, 17 y 19 días). Hubo 4 prematuros que a lo largo de su estancia hospitalaria llevaron en algún periodo soporte alimentario con nutrición parenteral, debido a su situación clínica, pero no era ninguno de los que recibieron la parenteral más de 14 días; este periodo adicional de días de nutrición no se ha contabilizado en la variable de días de nutrición parenteral. Por otra parte el grupo SMOFlipid®, tuvo 46 prematuros con nutrición durante más de 7 días y 7 de ellos la llevó durante más de 14 días (15, 17, 19, 20, 20, 27 y 30 días). A resaltar que 12 prematuros de este grupo llevaron nutrición parenteral en algún otro momento de su estancia hospitalaria. Tres prematuros del grupo SMOFlipid® que recibieron la parenteral más de 14 días, necesitaron soporte con nutrición parenteral en algún otro momento de su estancia hospitalaria. Este perfil nos puede hacer suponer que los prematuros del grupo SMOFlipid® tenían una situación clínica más desfavorable o estaban más graves que los del grupo Clinoleic®.

Estos diferentes perfiles de pacientes, menor EG y mayor fragilidad, podrían explicar por qué los prematuros del grupo SMOFlipid® presentaron mayor incidencia de ROP en estadio 3 y mayor necesidad de tratamiento de la ROP.

La incidencia de ECN y de colestasis es mayor en el grupo SMOFlipid®, sin haber una diferencia estadísticamente significativa, pero el número de pacientes es tan reducido que no se puede establecer una relación entre la administración de un tipo de lípido u otro y los resultados clínicos.

El grupo que merece más atención por las consecuencias que puede tener la ROP es el subgrupo de los prematuros de EG <27 semanas. En este caso, aun no habiendo

diferencias estadísticamente significativas, el grupo Clinoleic® presentó mayor incidencia de ROP que el grupo SMOFlipid® (81% comparado con 60%, $p=0,104$), es decir, el grupo Clinoleic® presentó un 35% más de incidencia de ROP que el grupo SMOFlipid®. Esta diferencia también se observa en el estadio 2 de ROP (52% comparado con 40%), es decir, el grupo Clinoleic® presentó un 30% más de incidencia de ROP en estadio 2 que el grupo SMOFlipid®.

El resto de resultados sobre la distribución por estadios y la necesidad de tratamiento de la ROP son similares para los dos grupos de tratamiento. Todos los estadios 3 de la ROP de la población de estudio se concentran en este subgrupo de edad así como todos los tratamientos de la ROP.

El subgrupo de prematuros de EG <27 semanas no presenta diferencias en función del tipo de lípidos que reciben con la nutrición parenteral, excepto en dos parámetros. La administración de corticoides antenatales a la madre ante una amenaza de parto prematuro favorece la maduración pulmonar del feto y reduce la incidencia y gravedad de la HIV. En este subgrupo de prematuros se observó que el grupo SMOFlipid® recibió en mayor proporción la maduración completa con las dos dosis de corticoides, siendo una diferencia estadísticamente significativa. El embarazo múltiple incrementa la posibilidad de prematuridad y con ello, mayores probabilidades de ROP y de otras complicaciones. En este subgrupo el número de embarazos múltiples fue superior para el grupo SMOFlipid®, pero no se traduce en mayor incidencia de ROP de manera significativa, ni de otras morbilidades. No se registraron si los embarazos múltiples fueron de más de 2 fetos.

El DAP tiene un componente inflamatorio donde los AG omega 3 del aceite de pescado podrían tener un papel protector. La presencia de DAP se asocia a un riesgo aumentado de DBP, ECN y hemorragia pulmonar, entidades que también presentan un componente inflamatorio. El tratamiento consiste en la administración de fármacos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas; la necesidad de tratamiento de DAP fue mayor para el grupo Clinoleic® comparado con SMOFlipid®, y esta diferencia era estadísticamente significativa (62% comparado con 33% respectivamente, $p=0,026$). El reducido número de pacientes y este hallazgo aislado, no acompañado de diferencias en otras morbilidades de características inflamatorias, nos hace ser muy cautos a la hora de relacionar SMOFlipid® con una menor necesidad de tratamiento del DAP.

La situación de anemia en un prematuro debe corregirse para evitar situaciones de hipoxia. Dependiendo de las semanas de vida de cuándo se realice la transfusión, el efecto puede ser de aumento del estrés oxidativo si se realiza antes de la cuarta semana de vida siendo un factor de riesgo de la ROP o puede ser protector si se realiza más tarde. En este estudio se recogieron las necesidades de transfusión, pero no se registró la fecha ni la edad del prematuro en su administración. La necesidad de transfusiones fue mayor para el grupo Clinoleic® comparado con el grupo SMOFlipid®, sin ser una diferencia estadísticamente significativa (81% frente a 65%, $p=0,199$).

En cambio la incidencia de colestasis fue mayor para el grupo SMOFlipid® (14% para grupo SMOFlipid® y 5% para grupo Clinoleic®, $p=0,276$), hecho un tanto inesperado ya que uno de los motivos por los que se realizó el cambio de tipo de lípido de las nutriciones parenterales en el hospital fue porque SMOFlipid® ofrecía un mejor perfil de seguridad a nivel hepático. Generalmente, la colestasis aparece varias semanas después del inicio de la nutrición parenteral. La duración media de la nutrición en nuestro estudio es demasiado corta para poder relacionar el efecto de los lípidos sobre su aparición.

En el subgrupo de prematuros de EG 27-29 semanas, la incidencia de ROP no mostró diferencias remarcables. En ninguno de los grupos de tratamiento se diagnosticó ROP en estadio 3 ni fue preciso ningún tratamiento de la ROP.

En este subgrupo cabe destacar que la oxigenoterapia y la DBP son parámetros estadísticamente diferentes entre los dos grupos de tratamiento. La DBP tiene un componente inflamatorio muy acusado y va asociada a la administración de oxígeno, por tanto, es coherente que ambos parámetros se comporten de la misma manera. Un 81% de los prematuros del grupo Clinoleic® precisó oxigenoterapia frente al 62% del grupo SMOFlipid® ($p=0,047$). Así mismo, la DBP fue diagnosticada en el 65% de los prematuros del grupo Clinoleic® y el 35 de los del grupo SMOFlipid® ($p=0,004$). Sin llegar a ser diferencias estadísticamente significativas, se observa un mayor porcentaje de sepsis, de DAP y de necesidad de tratamiento de DAP para el grupo Clinoleic®. En el grupo SMOFlipid®, se aparenta una tendencia a mejores resultados en cuanto a morbilidades, pero la no significación estadística en la mayoría de ellos y el reducido número de pacientes nos hace ser muy cautos a la hora de relacionar SMOFlipid® con una mejoría de los resultados clínicos

El subgrupo de prematuros de EG >29 semanas es el menos numeroso de los tres subgrupos, con solo 22 pacientes. No hay ningún parámetro que sea diferente estadísticamente entre los dos grupos de tratamiento. La incidencia de ROP aun no siendo diferente para los dos grupos, es mayor para el grupo Clinoleic® comparado con el grupo SMOFlipid® (17% frente a 10%, $p=0,668$). Se podría decir la incidencia de ROP en el grupo Clinoleic® es un 70% superior a la del grupo SMOFlipid®, pero el escaso número de pacientes obliga a ser extremadamente cautos con esta afirmación (2/12 en grupo Clinoleic® y 1/10 en grupo SMOFlipid®). En este subgrupo, tanto para el grupo Clinoleic® como para SMOFlipid®, todos los casos de ROP son en estadio 2 y ninguno precisó tratamiento.

Los primeros estudios que fueron publicados y que apuntaban que los lípidos con aceite de pescado podían tener un efecto beneficioso para la ROP, fueron los de *Pawlik*. *Pawlik* en 2.011 (90), compara Clinoleic® frente a una mezcla al 50% de Clinoleic® y Omegaven®, emulsión lipídica que solo contiene aceite de pescado. Las EG medias fueron de 28 semanas y la duración de la nutrición fue de unos 22 días para ambos grupos. No hubo diferencia en la incidencia de ROP pero sí en la ROP con necesidad de tratamiento, menor para el grupo que recibió la mezcla de lípidos. *Pawlik* en 2.014 (91) confirma en un ensayo clínico los hallazgos de su estudio anterior: el tratamiento de la ROP con láser fue dos veces superior en el grupo Clinoleic®. *Pawlik* atribuye al DHA el efecto sobre la ROP con necesidad de tratamiento.

El cambio de tipo de lípidos en nuestro hospital, pasando de Clinoleic® a SMOFlipid® se propuso en base a su composición. Clinoleic® es una mezcla de lípidos procedentes de aceite de soja y de oliva con elevada concentración de AG omega 6. En el SMOFlipid® el aceite de pescado aporta AG omega 3 que contrarrestan el efecto proinflamatorio de los AG omega 6. La presencia de AG omega 3 sugirió una ayuda a la inmunidad, a la función plaquetaria, a la reducción de la inflamación y a una mejora en el neurodesarrollo. Además la vitamina E es un antioxidante potente (118). Todo ello conllevó a la idea que la morbilidad del prematuro relacionada con la inmunidad y con la inflamación puede modificarse con el uso de SMOFlipid®. Por otra parte, varios estudios (93,118,119), justificaban el uso de SMOFlipid® por la mejora en la velocidad de crecimiento y por la reducción de la colestasis.

El DHA es necesario para la neurogénesis y el aporte en grandes cantidades en el último trimestre de embarazo es de vital importancia para el correcto desarrollo y crecimiento del feto. Entre la semana 26 y 40 de gestación se concentra el 80% de DHA en el cerebro. Por otra parte, el DHA tiene una potente acción antiinflamatoria que protege a la retina de la isquemia, la hipoxia e hiperoxia. El mecanismo molecular que podría explicar el efecto antiangiogénico de los omega 3 en la ROP se basa en que la 5-LOX es la que transforma el DHA en 4HDHA que es el que inhibe la angiogénesis (80). Después del nacimiento los prematuros reciben DHA de la leche materna o de la leche de fórmula enriquecida, pero por ellos mismos no pueden sintetizar adecuadamente el DHA a partir de su precursor, el ácido linolénico. Para que el neurodesarrollo evolucione de manera correcta hasta que la dieta enteral esté completamente establecida, se debe administrar el DHA a través de la nutrición parenteral.

Las necesidades fetales de DHA se estiman de 40-60 mg/kg/día (115,120). SMOFlipid® al 20% contiene el 2% (p/p) de DHA, es decir, aporta 20 mg de DHA por g de lípido, por tanto aporta 4 mg de DHA/ml. Con una dosificación de 2,5 g/kg/día de lípidos en forma de SMOFlipid® en la parenteral se aportan 50 mg de DHA/kg/día, que prácticamente cubriría las necesidades de los prematuros. Pero los primeros días de nutrición parenteral no aportan esta dosis de lípidos, sino que son inferiores y consecuentemente no se cubren estas necesidades. Se desconoce la implicación que puede tener este aporte insuficiente sobre morbilidades de la prematuridad, como la HIV, que generalmente aparece en las primeras 72 horas de vida (108).

Los estudios publicados comparativos entre SMOFlipid® y otros tipos de lípidos difieren en el diseño, en las EG de los prematuros, en el momento de inicio y la duración de la nutrición parenteral.

Si se revisa la bibliografía solamente hay publicados 4 trabajos que comparen el efecto de SMOFlipid® y de Clinoleic® en la nutrición parenteral de prematuros frente a la ROP y la ROP con necesidad de tratamiento y en 3 de ellos como objetivo secundario (**Tabla 31**).

Unal et al (96) no observa diferencias estadísticamente significativas sobre la incidencia de ROP ni de ROP en estadio ≥ 2 , pero las frecuencias fueron menores para el grupo SMOFlipid® (29,5% y 9,4%, respectivamente) comparado con el grupo

Clinoleic® (32,5% y 11,7%, respectivamente). La EG media es de 29 semanas con un peso medio al nacimiento similar de 1.200 g y una duración media de la nutrición parenteral de 7 días para los dos grupos.

Najm et al (95) tampoco encuentra diferencias en la incidencia de ROP ni en la ROP estadio ≥ 3 , a pesar que los prematuros son de menor EG, menor peso al nacimiento y mayor duración de la nutrición parenteral en comparación con el estudio de *Unal*. En el ensayo clínico de *Yildizdas et al* (104) la EG media fue de 29 semanas y la duración media de la nutrición parenteral es unos 25 días para los dos grupos de tratamiento. Tampoco demostró diferencias de incidencia de ROP, ni de ROP tratada con láser. La duración de la nutrición parenteral nos puede hacer suponer que los pacientes del este estudio están más graves que los del estudio de *Unal*, a iguales EG al nacimiento, pero ni aun recibiendo SMOFlipid® durante más tiempo se puede demostrar una diferencia en la incidencia de ROP.

En el trabajo de *Zübariouglu et al* (113) no se observan diferencias estadísticamente significativas en la ROP de estadio ≥ 2 , aunque la proporción es mayor para el grupo Clinoleic® (34% frente a 20,5%, $p=0,147$). Estos hallazgos van en el mismo sentido de los encontrados en el trabajo de esta tesis para el subgrupo de EG < 27 semanas, aunque en nuestro caso la duración media de los días con parenteral es inferior.

Estos cuatro trabajos incluyen prematuros entre las 25 y las 29 semanas de EG, con diferentes duraciones de las nutriciones parenterales (entre 7 y 27 días), y ninguno encuentra diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de ROP, ni de ROP en estadio ≥ 2 , ni tampoco en la incidencia de ROP con necesidad de tratamiento. Los resultados de nuestro estudio coinciden completamente con los resultados de estos 4 trabajos comparativos.

Mucho más abundantes son los trabajos en que comparan el efecto de los lípidos de aceite de soja (Intralipid®, Lipovenoes® o Lipofundina®) con SMOFlipid® y con resultados más controvertidos porque tanto encuentran a SMOFlipid® protector frente a la ROP como al contrario.

Varios autores (92,103,108) observan menor incidencia de ROP para el grupo SMOFlipid®, pero no observan diferencias en la ROP con necesidad de tratamiento o ROP de estadio ≥ 3 . *Tu et al* (101) encuentran diferencias en la incidencia de ROP y

también en la ROP en tratamiento con bevacizumab pero la duración de la nutrición fue estadísticamente diferente: el grupo Lipovenoes® recibió durante 27,6 días y el grupo SMOFlipid® durante 19,7 días ($p < 0,001$), por lo que se puede intuir que el grupo Lipovenoes® era más frágil y por esto los resultados atribuidos al efecto de los lípidos puede ser confuso. *Wang et al* (114) concluye que el 14,3% de prematuros del grupo Lipovenoes® tuvieron ROP en estadio 3 comparado con 3,6% del grupo SMOFlipid® pero la duración de la nutrición fue de 18 días para SMOFlipid® y de 25 días para Lipovenoes®. Se propone que el efecto antiinflamatorio de los AG omega 3 se asocia a una menor incidencia de ROP, pero la duración de la nutrición parenteral sugiere que el grupo Lipovenoes® incluye prematuros más enfermos, con más complicaciones por lo que atribuir el beneficio a SMOFlipid® cuanto menos es cuestionable.

En el trabajo de *Franco et al* (111) la incidencia de ROP fue 18,18% para el grupo Intralipid® y 7,62% para grupo SMOFlipid®, ($p < 0,036$) pero la menor incidencia de ROP en el grupo SMOFlipid® podría explicarse porque son prematuros de mayor EG que los del grupo Intralipid®.

En el ensayo clínico de *Vlaardingerbroek et al* (93) hubo un 4% de casos de ROP estadio ≥ 3 en el grupo Intralipid®, frente a ninguno del grupo SMOFlipid®, pero esta diferencia no era estadísticamente significativa ($p = 0,494$). En un ensayo clínico (94) se compara el perfil de AG y la tolerancia de SMOFlipid® e Intralipid® a dos dosis máximas diferentes (2,5 y 3,5 g/kg/día). El grupo SMOFlipid® tenía concentraciones plasmáticas de DHA y EPA más altas que el grupo Intralipid®, sin embargo no hubo ningún caso de ROP estadio ≥ 3 en ninguno de los 4 grupos de tratamiento. Dos trabajos (107,115) tampoco demuestran diferencias en ROP estadio ≥ 3 entre los dos grupos. En varios ensayos clínicos (97,99,102) no hubo diferencias en incidencia de ROP ni para ROP con necesidad de tratamiento. En el estudio de *Gharehbaghi et al* (110) hubo una menor incidencia de ROP en estadio 3 en el grupo SMOFlipid® y esta diferencia era estadísticamente significativa.

Choudhary et al (100) compara 2 épocas en que se administró Intralipid® o SMOFlipid® y contrariamente a lo esperado, la incidencia de ROP fue superior para el grupo SMOFlipid® (54%) respecto al grupo Intralipid® (39%), y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,03$), pero la necesidad de tratamiento de la ROP no fue diferente para los dos grupos de tratamiento. En el trabajo de *Qian et al* (109) la incidencia de ROP no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos pero

SMOFlipid® tenía un 60,1% y Lipofundin 47,4% ($p=0,19$). En mismo sentido está el trabajo de *Uberos et al* (121) donde el grupo SMOFlipid® presenta una incidencia más alta de ROP. *Jackson et al* (112) observa que la incidencia de ROP es mayor en el grupo SMOFlipid® comparado con el grupo Intralipid®, pero atribuyen esta diferencia, al menos en parte, a las diferentes EG al nacimiento de los dos grupos que fue de 28 semanas para el grupo Intralipid® y 27 semanas para el grupo SMOFlipid®. En el ensayo clínico de *Thanhaeuser et al* (106), para el subgrupo de prematuros de peso al nacimiento <750 g, a los 12 meses de EG corregida, sí existía una mayor incidencia de ROP para el grupo SMOFlipid® (85,7%) comparado con el grupo Intralipid® (70%), pero la necesidad de tratamiento fue mayor para el grupo Intralipid® (20% frente a 17%).

Tabla 31. Estudios comparativos entre diferentes tipos de lípidos y su influencia sobre la ROP y ROP con necesidad de tratamiento

	Tipo de lípido	EG semanas	Días NP	ROP		ROP estadio ≥ 2		ROP estadio ≥ 3 o con necesidad de tratamiento	
				%	p	%	p	%	p
Estudios Clinoleic® vs Clinoleic® + Omegaven®									
Pawlik et al (90)	Clinoleic®	28	22,3	40	0,81			30	0,023
	Clinoleic® +Omegaven®	28	21,7	32,5		7,5			
Pawlik et al (91)	Clinoleic®	28	22,3	37,1	0,58			31,4	0,05
	Clinoleic® +Omegaven®	28	21,7	31,7		15			
Estudios Clinoleic® vs SMOFlipid®									
Unal et al (96)	Clinoleic®	29	7	32,5	0,638	11,7	0,607		
	SMOFlipid®	29	7	29,4		9,4			
Najm et al (95)	Clinoleic®	25,6	12	78	0,4			35	0,29
	SMOFlipid®	25,5	12	80		44			

	Tipo de lípido	EG semanas	Días NP	ROP		ROP estadio ≥ 2		ROP estadio ≥ 3 o con necesidad de tratamiento	
				%	p	%	p	%	p
Yildizdas et al (104)	Clinoleic®	29,3	27,4	58,1	0,582			9,7	0,999
	SMOFlipid®	29,2	25,2	71,4				10,7	
Zübariouglu et al (113)	Clinoleic®	27,3	19,2			34	0,147		
	SMOFlipid®	27,7	19,4			20,5			
Estudios Intralipid®/Lipovenoes®/Lipofundina® vs SMOFlipid®									
Beken et al (92)	Intralipid®	30	14	32,5	0,001			2,5	1
	SMOFlipid®	30	14	5				2,5	
Vlaardingerbroek et al (93)	Intralipid®	27,2	12					4	0,494
	SMOFlipid®	27,1	11					0	
D'Ascenzo et al (94)	Intralipid®	27,5						0	1
	SMOFlipid®	28,2						0	

	Tipo de lípido	EG semanas	Días NP	ROP		ROP estadio ≥ 2		ROP estadio ≥ 3 o con necesidad de tratamiento	
				%	p	%	p	%	p
Techasatid et al (97)	Intralipid®	28,4	10,5	27,3	0,556			9,1	0,667
	SMOFlipid®	27,6	12,5	31,8				9,1	
Hsiao et al (102)	Lipovenoes®	28,3	31,6	23,3	0,75				
	SMOFlipid®	28,5	32,6	20					
Repa et al (99)	Intralipid®	26,3	24	55	0,69			9	0,79
	SMOFlipid®	25,9	23	58				8	
Choudhary et al (100)	Intralipid®	26,7	27	39	0,03			4	0,8
	SMOFlipid®	26,7	24	54				5	
Torgalkar et al (103)	Intralipid®	27,5	10	28,4	0,01			5,3	0,44
	SMOFlipid®	27,6	10	22,4				4,4	
Gharehbaghi et al (110)	Intralipid®	28,3	14	46	0,41			20,9	0,51
	SMOFlipid®	27,9	14	49,3				15,4	

	Tipo de lípido	EG semanas	Días NP	ROP		ROP estadio ≥ 2		ROP estadio ≥ 3 o con necesidad de tratamiento	
				%	p	%	p	%	p
Tu et al (101)	Lipovenoes®	28,8	27,6	24,1	<0,001			12,8	0,001
	SMOFlipid®	28,9	19,7	11,4				5,2	
Franco et al (111)	Intralipid®	28,3	13	18,18	<0,036				
	SMOFlipid®	30,3	11	7,62					
Tolgalkar et al (107)	Intralipid®	26	13					8,2	0,75
	SMOFlipid®	26	13					7,5	
Hill et al (108)	Intralipid®	27,6	11	59	0,005			6	0,5
	SMOFlipid®	28	10	39				3	
Thanhaeuser et al (106)	Intralipid®	26,3	21	57	0,38			10	0,98
	SMOFlipid®	25,7	22	64				11	
Qian et al (109)	Lipofundin®	28,7	36,1	47,4	0,19				
	SMOFlipid®	28,1	37,8	60,1					

	Tipo de lípido	EG semanas	Días NP	ROP		ROP estadio ≥ 2		ROP estadio ≥ 3 o con necesidad de tratamiento	
				%	p	%	p	%	p
Jackson et al (112)	Intralipid®	28		21,8	0,18				
	SMOFlipid®	27		33,3					
Biagetti et al (115)	Intralipid®	28,3						1	1
	SMOFlipid®	28,1						0	
Wang et al (114)	Lipovenoes®	28,8	25,5					14,3	<0,001
	SMOFlipid®	28,9	18					3,6	
Uberos et al (121)	Intralipid®	30	10	6,7	0,24				
	SMOFlipid®	30	10	13,3					

6.2 INFLUENCIA DEL TIPO DE LÍPIDOS SOBRE LA GANANCIA DE PESO

En el trabajo que se presenta en esta tesis se analiza la ganancia semanal de peso desde el nacimiento hasta las 6 semanas de vida en las dos muestras de población que recibían uno de los dos tipos de lípidos, Clinoleic® o SMOFlipid®. En ninguno de los análisis se ha podido demostrar una mayor ganancia de peso según el tipo de lípido que se administraba en la nutrición parenteral. A los 42 días de vida los prematuros incluidos en el estudio han ganado una media de 19 g/día. Los del grupo Clinoleic® (n=86) ganaron de media 19,8 g/día y los de SMOFlipid® (n=84) 18,5 g/día. Realizando el análisis por subgrupos de EG tampoco se ha observado ninguna diferencia de crecimiento entre los dos tipos de lípidos. Nuestros resultados están de acuerdo con los del ensayo clínico de *Hsiao*, con prematuros de EG media de 28 semanas, donde el grupo que recibe Lipovenoes® tiene una ganancia media de 17,86 g/día, mientras que el grupo SMOFlipid® la tiene de 18,42 g/día. Estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Estos resultados contrastan con el trabajo de *Choudhary et al* (100), que tiene un diseño similar al nuestro, donde compara en dos épocas diferentes el efecto sobre el crecimiento de la administración de Intralipid® o de SMOFlipid®. Para las dos épocas, la EG al nacimiento era idéntica, 26,7 semanas, pero el peso y la ganancia de peso a las 36 semanas de EG corregida fueron estadísticamente diferentes entre los dos grupos de tratamiento, en beneficio de SMOFlipid®. En el ensayo clínico de *Vlaardingerbroek et al* (93), también se concluye que el grupo tratado con SMOFlipid® presenta mayor ganancia de peso durante su estancia hospitalaria que el grupo Intralipid®. Las EG al nacimiento también eran iguales. Resaltar que no se han encontrado trabajos que comparen el crecimiento de los prematuros administrando Clinoleic® o SMOFlipid®.

En un estudio previo (122) realizado en nuestro hospital con el grupo de pacientes que recibieron SMOFlipid® se evaluó la asociación entre la EG y el peso al nacimiento con el riesgo de aparición de ROP, y especialmente, la asociación entre la ganancia de peso postnatal a la semana 6 de vida con la necesidad de tratamiento de la ROP. Se quería comprobar si la ganancia de peso postnatal podía ser uno de los parámetros predictivos de ROP o de necesidad de tratamiento.

Para el grupo que necesitó tratamiento de la ROP, la EG media al nacimiento fue de 23,9 semanas, el peso medio al nacimiento 627 g, el peso medio a la semana 6 fue 1.056 g y la ganancia media de peso 429 g. Para el grupo de pacientes con ROP pero que no precisó tratamiento, la EG media al nacimiento fue de 26,3 semanas, el peso medio al nacimiento 783 g, el peso medio a la semana 6 fue 1.406 g y la ganancia media de peso 623 g. Se mantenía la diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de ROP con tratamiento y el grupo ROP sin tratamiento en cuanto a la EG, no así en cuanto al peso al nacimiento.

En el análisis de regresión logística se detecta la relación significativa que existe entre el diagnóstico de ROP con la EG ($p < 0,001$) y el peso al nacimiento ($p < 0,001$), no con el sexo ($p=0,542$). Así mismo también se observa una relación significativa entre la necesidad de tratamiento de ROP con la EG al nacimiento ($p=0,005$), el peso al nacimiento ($p=0,003$) y con la ganancia de peso a la semana 6 de vida ($p=0,002$).

En los pacientes con ROP, la EG al nacimiento y el peso a la semana 6 de vida influyen significativamente en la necesidad de tratamiento ($p=0,018$ y $p=0,021$, respectivamente). El peso al nacimiento no es determinante ($p=0,361$), pero sí lo es el incremento de peso hasta la semana 6 ($p=0,043$).

En la población estudiada se observa que los prematuros de EG ≤ 25 semanas que a la semana 6 de vida no pesan al menos 1.250 g tienen la probabilidad de un 43% de necesitar tratamiento de la ROP.

Wang et al (48) observan una menor ganancia de peso en los prematuros con ROP a las 4 semanas de vida, pero esta diferencia no se mantiene a las 6 semanas, comparando con los prematuros sin ROP. La velocidad de crecimiento en las primeras 4 semanas de vida puede ser un factor predictivo de desarrollar ROP y puede estar relacionado con el tiempo en que se alcanza la nutrición enteral exclusiva (49). En nuestro trabajo todos los prematuros fueron alimentados con nutrición parenteral total con lípidos omega 3 los primeros días de vida, y se fue introduciendo la nutrición enteral según la tolerancia y la situación clínica del paciente. Probablemente los prematuros de menor EG y mayor comorbilidad necesitaran mantener la nutrición por vía parenteral más tiempo, retrasando la nutrición enteral completa.

Tanto el estudio retrospectivo de *Wallace et al* (42) como el prospectivo de *Fortes et al* (43) concluyen que existe una asociación entre la ganancia de peso a las 6 semanas

de vida y la gravedad de la ROP. En el trabajo de *Anuk et al* (45) la ganancia de peso total y la proporción de ganancia de peso a las 4 semanas de vida ya fueron significativamente menores en el grupo que desarrollo ROP grave y esta diferencia se mantenía a las 6 semanas. No así en el trabajo de *Aydemir et al* (44) que observó diferencias significativas en ganancia de peso a las 2 y 4 semanas de vida en relación a la necesidad de tratamiento de la ROP, pero no a las 6 semanas. En nuestro estudio observamos que la necesidad de tratamiento de la ROP no depende del peso al nacimiento sino de la ganancia a las 6 semanas de vida. Los 9 prematuros que recibieron tratamiento de la ROP tenían un incremento medio de peso a las 6 semanas de vida del 68,35% respecto al peso del nacimiento (pasando de 628 a 1.056 g). En cambio para los 81 prematuros restantes que no tuvieron ROP o que no necesitaron tratamiento, el incremento de peso a las 6 semanas fue del 89,41% (pasando de 913 a 1.729 g). Se constata que los prematuros con necesidad de tratamiento de la ROP tienen una menor velocidad de ganancia de peso. No hemos estudiado si estas diferencias ya se mantenían a las 2 y 4 semanas de vida.

En el estudio retrospectivo de *Kim et al* (47), la ganancia relativa de peso (g/kg/día) a las semanas 2, 4 y 6 de vida fue significativamente menor para el grupo de pacientes con ROP que requirieron tratamiento y una ganancia relativa de peso inferior a 4,5 g/kg/día a la semana 2 de vida fue un factor de riesgo para el tratamiento de la ROP. En el trabajo de *Wongnophirun et al* (50) la ganancia de peso relativa a la semana 2 de vida inferior a 2,9 g/kg/día también fue asociado a necesidad de tratamiento de la ROP. En los 9 prematuros de nuestra población que requirieron tratamiento de la ROP, la ganancia de peso a la semana 6 de vida fue de 10 g/día; para el grupo que fue diagnosticado de ROP pero no requirió tratamiento, la ganancia a la semana 6 de vida fue de 15 g/día; en cambio, para el grupo que no desarrolló ROP o no requirió tratamiento la ganancia fue de 19 g/día. Para realizar este cálculo se ha considerado que la ganancia de peso es lineal, sin tener en cuenta que en las primeras semanas de vida existe una pérdida de peso fisiológica y hasta que no se recupera el peso al nacimiento no se inicia la ganancia. Por otro lado, las ganancias expresadas como valores absolutos pueden dar lugar a interpretaciones erróneas, porque los prematuros de menor peso, aún con un crecimiento normal, ganarán menos g/día, y además las complicaciones clínicas postnatales pueden ser factores que impidan una ganancia correcta de peso. En un estudio observacional retrospectivo de casos y controles realizado en España (8) se concluye que el riesgo de ROP con necesidad de

tratamiento se reduce con el aumento de ganancia ponderal en las primeras 4 semanas de vida. La reducción del riesgo es del 13% para ganancias de 20 g/día. Nosotros no hemos estudiado la reducción de riesgo pero sí observamos que los prematuros que ganan más peso son los que no desarrollan ROP o no necesitan tratamiento. En la **Tabla 32** se recoge la incidencia de ROP según la EG y el peso al nacimiento, así como la estimación de probabilidad de ROP calculada a partir de los datos observados. En la **Tabla 33** se recoge la incidencia de necesidad de tratamiento según la EG y el peso a las 6 semanas de vida, y también se calcula la probabilidad de necesidad de tratamiento. Así los prematuros de ≤ 25 semanas de EG que pesen al menos 1.250 g a la semana 6 de vida tienen una probabilidad superior al 50% de no necesitar tratamiento de la ROP.

Tabla 32. Incidencia de ROP en la población de EG <28 semanas y estimación

Diagnóstico de ROP					
EG (semanas)	Peso al nacimiento (g)	Peso a las 6 semanas (g)	Número Pacientes	Incidencia observada (%)	Estimación 95% IC
≤ 24	-	-	13	100	86.7 - 100
25	-	-	6	67.7	45.9 – 88.1
26	-	-	24	38.0	27.9 – 48.1
	≤ 780	-	6	67.7	45.9 – 88.1
	> 780	-	18	28.0	17.1 – 38.9
27	-	-	47	23.0	16.8 – 29.2
	≤ 950	-	15	40.0	26.9 – 53.1
	> 950	-	32	16.0	9.5 – 22.5

Tabla 33. Incidencia de necesidad de tratamiento en la población estudiada y estimación

Tratamiento ROP					
EG (semanas)	Peso al nacimiento (g)	Peso a las 6 semanas (g)	Número Pacientes	Incidencia observada (%)	Estimación 95% IC
<24	-	-	2	100	13.5 - 100
24	-	-	11	54.5	40.0 – 68.5
	-	-	6	17.0	0.3 – 33.7
25	-	≤1.250	2	50.0	11.7 – 88.4
	-	>1.250	4	0.0	0.0 – 43.3
≥26			71	0.0	0.0 – 2.4

En este trabajo concluimos que el diagnóstico de ROP está asociado a la EG y el peso al nacimiento; no obstante, en los pacientes diagnosticados de ROP, la EG al nacimiento y la ganancia de peso a la semana 6 de vida están asociados a la necesidad de tratamiento de la ROP, no así el sexo ni el peso al nacimiento. En este estudio establecemos una asociación entre el incremento de peso a la semana 6 de vida y la necesidad de tratamiento de ROP.

En el estudio retrospectivo que se presenta en esta tesis doctoral no se ha observado que los lípidos que contienen aceite de pescado, SMOFlipid®, tengan un efecto beneficioso sobre la ROP ni sobre su tratamiento. Las diferencias encontradas entre los dos grupos de tratamiento no son estadísticamente significativas, probablemente debido al bajo número de pacientes que se incluyeron. Muchos de los resultados clínicos de los prematuros son multifactoriales por lo que es muy difícil distinguir el impacto del tipo de lípidos de la nutrición a partir de datos observacionales en cohortes no contemporáneas.

Sí hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en algunas variables clínicas que aparecen de forma aislada, sin saber exactamente cómo interpretarlas. Si estadísticamente fijamos un error de un 5%, esto significa que de cada 20 parámetros analizados, aceptamos que 1 sea significativo. Por tanto, los hallazgos pueden ser debidos al azar y no tener una explicación relacionada con el tratamiento con uno u

otro tipo de lípidos. Pero si tenemos en cuenta la tendencia de algunas variables a presentar mejores resultados con SMOFlipid®, queda la duda si con un número suficiente de pacientes estas tendencias se convertirían en diferencias estadísticamente significativas.

En cualquier caso, los resultados de esta tesis doctoral no implican que SMOFlipid® no tenga eficacia en otras variables clínicas en los neonatos prematuros, y que no ha sido objeto del presente estudio.

La principal limitación del estudio es el carácter unicéntrico, observacional y retrospectivo, que puede influir en la calidad de los datos registrados en la historia clínica. El propio diseño del estudio no nos ha permitido controlar factores de confusión desconocidos en los grupos de estudio. En algún caso, alguno de los parámetros no ha podido ser localizado. Tampoco se ha cuantificado el efecto que puede tener el DHA aportado por la dieta enteral, y que puede contribuir a la modificación de los resultados.

Por otra parte, el hecho que el estudio haya incluido un periodo de tiempo de años, puede no tener en cuenta los cambios introducidos en la práctica clínica para mejorar la calidad de los cuidados en la población neonatal prematura a pesar de que el trabajo del equipo multidisciplinar se basara en los mismos protocolos.

Los estudios de intervención dietética son muy difíciles de llevar a cabo porque requiere un número elevado de pacientes y porque son numerosas las variables de confusión. Por ello son necesarios ensayos clínicos multicéntricos bien diseñados randomizados y controlados para investigar si los lípidos con aceite de pescado pueden prevenir la ROP o los estadios más graves de la ROP. Conocer la dosis de DHA, su concentración plasmática y el momento para iniciar su suplementación, en función de la EG del prematuro, que se pueda considerar protectora de la ROP, debe ser una prioridad en investigación neonatal, para disponer de herramientas objetivas de control de una de las morbilidades que causa una gran discapacidad infantil.

7 CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

1- Los lípidos de aceite de pescado, SMOFlipid®, no modifican la incidencia en el desarrollo de ROP, frente a los lípidos de aceite de oliva, Clinoleic®, en pacientes prematuros de EG <31 semanas y menores de 1.251 g de peso al nacimiento.

2- Los lípidos de aceite de pescado, SMOFlipid®, no modifican la distribución del estadio ROP, frente a los lípidos de aceite de oliva, Clinoleic®, en pacientes prematuros de EG <31 semanas y menores de 1.251 g de peso al nacimiento que presentan ROP.

3- Los lípidos de aceite de pescado, SMOFlipid®, no modifican la necesidad de tratamiento de la ROP, frente a los lípidos de aceite de oliva, Clinoleic®, en pacientes prematuros de EG <31 semanas y menores de 1.251 g de peso al nacimiento, que presentan ROP.

4- Las dos emulsiones de lípidos de la nutrición parenteral, una basada en aceite de oliva (Clinoleic®) y la otra basada en aceite de pescado (SMOFlipid®), no presentan diferencias sobre la ganancia de peso postnatal en las primeras 6 semanas de vida.

5- Las dos emulsiones de lípidos de la nutrición parenteral, una basada en aceite de oliva (Clinoleic®) y la otra basada en aceite de pescado (SMOFlipid®), no presentan diferencias sobre las siguientes comorbilidades neonatales: duración de la nutrición parenteral, necesidad de oxigenoterapia, necesidad de transfusiones de sangre, alteraciones de la glucemia, sepsis, ECN, colestasis, DBP, HIV de grado ≥ 2 , membrana hialina y necesidad de surfactante, DAP, necesidad de tratamiento del DAP, duración de la estancia hospitalaria y exitus.

6- Existe una mayor incidencia de ROP estadio 3 y de necesidad de tratamiento de la ROP en grupo SMOFlipid® respecto al grupo Clinoleic® sin llegar a ser una diferencia estadísticamente significativa, probablemente debido a que el grupo SMOFlipid® tiene menor EG que el grupo Clinoleic®.

7- Los lípidos de aceite de pescado, SMOFlipid®, no protegen en el desarrollo de ROP frente a los lípidos de aceite de oliva, Clinoleic®, en ninguno de los subgrupos por EG de prematuros (EG <27 semanas, EG entre 27-29 semanas y EG >29 semanas).

8- El subgrupo de prematuros de EG <27 semanas es el más frágil porque concentra todos los estadios 3 de ROP y todos los tratamientos de ROP.

9- En el subgrupo de prematuros de EG <27 semanas, se calcula un 35% más de incidencia de ROP en grupo Clinoleic® que en el grupo SMOFlipid®, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa.

10- En prematuros de EG <27 semanas, se calcula un 30% más de incidencia de ROP en estadio 2 en grupo Clinoleic® que en el grupo SMOFlipid®, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa.

11- En prematuros de EG <27 semanas, SMOFlipid® disminuye la necesidad de tratamiento de DAP de manera significativa, aunque este hallazgo es aislado y no va acompañado de menores incidencias de otras morbilidades con componente inflamatorio.

12- En prematuros de EG 27-29 semanas, SMOFlipid® reduce la incidencia de DBP y la necesidad de oxigenoterapia de manera significativa, y va acompañado de una menor incidencia no significativa de otras morbilidades como la sepsis, el DAP o la necesidad de tratamiento del DAP. El reducido número de pacientes y la falta de significación estadística no permite pensar en un efecto beneficioso del SMOFlipid®.

11- El diagnóstico de ROP está asociado a la EG y el peso al nacimiento.

12- En los pacientes diagnosticados de ROP, la EG al nacimiento y la ganancia de peso a la semana 6 de vida están asociados a la necesidad de tratamiento de la ROP, no así el sexo ni el peso al nacimiento, por tanto existe una asociación entre el incremento de peso a la semana 6 de vida y la necesidad de tratamiento de ROP.

13- Los estudios de intervención dietética son muy difíciles de llevar a cabo porque requiere un número elevado de pacientes y porque son numerosas las variables de confusión. Por ello son necesarios ensayos clínicos multicéntricos bien diseñados randomizados y controlados para investigar si los lípidos con aceite de pescado pueden prevenir la ROP o los estadios más graves de la ROP.

8 BIBLIOGRAFÍA

8 BIBLIOGRAFÍA

1. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon: the global action report on preterm birth. Eds Howson CP, Kinney MV, Lawn JE. World Health Organization. Geneva 2012. Recuperado de: <http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204%5Fborntoosoon-report.pdf>
2. INE. (Varios años) Madrid: Instituto Nacional de Estadística. Recuperado de: <https://www.ine.es/>
3. Zin A, Gole GA. Retinopathy of Prematurity - Incidence Today. Clin Perinatol. 2013;40(2):185-200.
4. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. The Incidence and Course of Retinopathy of Prematurity: Findings From the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. Pediatrics. 2005;116(1):15-23.
5. Austeng D, Kallen KBM, Ewald EW, Jacobsson PG, Holmström GE. Incidence of Retinopathy of Prematurity in Infants Born Before 27 Weeks' Gestation in Sweden. Arch Ophthalmol. 2009;127(10):1315-9.
6. Martín Begué N, Perapoch López J. Retinopatía del prematuro: incidencia, gravedad y evolución. An Pediatr. 2003;58(2):156-61.
7. Hernández M, Orduna C, Bosch V, Salinas R, Alcaraz JL, Marín JM. Retinopatía del prematuro en la región de Murcia (España): Incidencia y gravedad. Arch Soc Esp Oftalmol. 2008;83:423-8.
8. Chaves-Samaniego MJ, Chaves-Samaniego MC, Muñoz Hoyos A, García Serrano JL. Nuevas evidencias sobre el efecto protector de la ganancia de peso en la retinopatía del prematuro. An Pediatría (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.05.022>
9. Cayabyab R, Ramanathan R. Retinopathy of Prematurity: Therapeutic Strategies Based on Pathophysiology. Neonatology. 2016;109(4):369-76. doi: 10.1159/000444901
10. Hellström A, Smith LE, Damman O. Retinopathy of prematurity. Lancet. 2013;382(9902):1445-57.
11. Rivera JC, Sapiéha P, Joyal J-S, Duhamel F, Shao Z, Sitaras N, et al. Understanding Retinopathy of Prematurity: Update on Pathogenesis. Neonatology. 2011;100(4):343-53. doi: 10.1159/000330174
12. VanderVeen DK, Cataltepe SU. Anti-vascular endothelial growth factor intravitreal therapy for retinopathy of prematurity. Semin Perinatol. 2019;43(6):375-80.

13. Rivera JC, Madaan A, Zhou TE, Chemtob S. Review of the mechanisms and therapeutic avenues for retinal and choroidal vascular dysfunctions in retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr.* 2016;105(12):1421-33. doi: 10.1111/apa.13586
14. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, Ostmo SR, Paul Chan RV, Berrocal A, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology.* 2021;128(10):e51-68.
15. Good WV, Hardy RJ. The multicenter study of early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP). *Ophthalmology.* 2001;108(6):1013-4.
16. DeJonge MH, Ferrone PJ, Trese MT. Diode Laser Ablation for Threshold Retinopathy of Prematurity: Short-term Structural Outcome. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(3):365-7.
17. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364(7):603-15. doi: 10.1056/NEJMoa1007374
18. Wallace DK, Kraker RT, Freedman SF, Crouch ER, Hutchinson AK, Bhatt AR, et al. Assessment of Lower Doses of Intravitreal Bevacizumab for Retinopathy of Prematurity: A Phase 1 Dosing Study. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(6):654-6. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.1055
19. Moran S, O'Keefe M, Hartnett C, Lanigan B, Murphy J, Donoghue V. Bevacizumab versus diode laser in stage 3 posterior retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(6):e496-7. doi: 10.1111/aos.12339
20. Filippi L, Dal Monte M. A safety review of drugs used for the treatment of retinopathy of prematurity. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(11): 1409-18. doi: 10.1080/14740338.2020.1826927
21. Agencia Española del Medicamento. Ficha técnica Hemangirol®. Francia: Pierre Fabré Dermatologie ; Enero 2019. Recuperado de: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114919001/FT_114919001.pdf (consultado el 19 de enero de 2020)
22. Bühner C, Bassler D. Oral Propranolol: A New Treatment for Infants with Retinopathy of Prematurity?. *Neonatology.* 2015;108(1):49-52. doi: 10.1159/000381659
23. Kaempfen S, Neumann RP, Jost K, Schulzke SM. Beta-blockers for prevention and treatment of retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD011893. doi: 10.1002/14651858.CD011893.pub2

24. Filippi L, Cavallaro G, Bagnoli P, Dal Monte M, Fiorini P, Berti E, et al. Propranolol 0.1% eye micro-drops in newborns with retinopathy of prematurity: a pilot clinical trial. *Pediatr Res.* 2017;81(2):307–14. doi:10.1038/pr.2016.230
25. Filippi L, Cavallaro G, Berti E, Padrini L, Araimo G, Regiroli G, et al. Propranolol 0.2% Eye Micro-Drops for Retinopathy of Prematurity: A Prospective Phase IIB Study. *Front Pediatr.* 2019;7:1-12. doi: 10.3389/fped.2019.00180
26. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(5):618–37. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002
27. Raghuvver TS, Zackula R. Strategies to Prevent Severe Retinopathy of Prematurity: A 2020 Update and Meta-analysis. *NeoReviews.* 2020;21(4):e249-63. doi: 10.1542/neo.21-4-e249
28. 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.
29. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target Ranges of Oxygen Saturation in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2010;362(21):1959-69.
30. Fang JL, Sorita A, Carey WA, Colby CE, Murad MH, Alahdab F. Interventions To Prevent Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2016;137(4):e20153387. doi: 10.1542/peds.2015-3387
31. Darlow BA, Husain S. Primary prevention of ROP and the oxygen saturation targeting trials. *Semin Perinatol.* 2019;43(6):333-40.
32. Cayabyab R, Arora V, Wertheimer F, Durand M, Ramanathan R. Graded oxygen saturation targets and retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *Pediatr Res.* 2016;80(3):401-6. doi:10.1038/pr.2016.98
33. Imanishi Y, Hirata K, Nozaki M, Mochizuki N, Hirano S, Fukushima Y, et al. Effect of fluctuation of oxygenation on the development of severe retinopathy of prematurity in extremely preterm infants. *J Perinatol.* 2020;40(3):515-21.
34. Löfqvist C, Andersson E, Sigurdsson J, Engström E, Hard AL, Niklasson A, et al . Longitudinal Postnatal Weight and Insulin-like Growth Factor I Measurements in the Prediction of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(12):1711-8.

35. Wu C, VanderVeen DK, Hellström A, Löfqvist C, Smith LEH. Longitudinal Postnatal Weight Measurements for the Prediction of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(4):443-7.
36. Ueda K, Miki A, Nakai S, Yanagisawa S, Nomura K, Nakamura M. Prediction of severe retinopathy of prematurity using the weight gain, insulin-like growth factor 1, and neonatal retinopathy of prematurity algorithm in a Japanese population of preterm infants. *Jpn J Ophthalmol*. 2020;64(2):223-7.
37. Biniwale M, Weiner A, Sardesai S, Cayabyab R, Barton L, Ramanathan R. Early postnatal weight gain as a predictor for the development of retinopathy of prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(3):429-33. doi: 10.1080/14767058.2017.1381902
38. Liegl R, Löfqvist C, Hellström A, Smith LEH. IGF-1 in retinopathy of prematurity, a CNS neurovascular disease. *Early Hum Dev*. 2016 Nov;102:13–9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2016.09.008
39. Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, Hallberg B, Löfqvist C, van Marter L, et al. Insulin-like growth factor 1 has multisystem effects on foetal and preterm infant development. *Acta Paediatr*. 2016;105(6):576–86. doi: 10.1111/apa.13350
40. Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo J, Couce-Pico M, Blanco-Teijeiro M, Fraga-Bermúdez J. Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr*. 2010;99(4):519–25. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01677.x
41. Ley D, Hallberg B, Hansen-Pupp I, Dani C, Ramenghi LA, Marlow N, et al. rhIGF-1/rhIGFBP-3 in Preterm Infants: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2019;206:56-65.
42. Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, Hall JG. Poor postnatal weight gain: A risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2000;4(6):343-7.
43. Filho JBF, 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):831-6.
44. Aydemir O, Sarikabadayi YU, Aydemir C, Tunay ZO, Tok L, Erdevi O, et al. Adjusted poor weight gain for birth weight and gestational age as a predictor of severe ROP in VLBW infants. *Eye*. 2011;25(6):725-9.
45. Anuk-İnce D, Gülcan H, Hanta D, Ecevit A, Akkoyun İ, Kurt A, et al. Poor postnatal weight gain predicts stage 3+ retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Turk J Pediatr*. 2013;55:304-8.

46. Lundgren P, Wilde Å, Löfqvist C, Smith LEH, Hård A-L, Hellström A. Weight at first detection of retinopathy of prematurity predicts disease severity. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(11):1565-9. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-304905
47. Kim J, Jin JY, Kim SS. Postnatal weight gain in the first two weeks as a predicting factor of severe retinopathy of prematurity requiring treatment. *Korean J Pediatr*. 2015;58(2):52-9.
48. Wang Z, Gao P, Bai H, Li Y. Postnatal weight gain in very low birth weight infants in Beijing and the risk of retinopathy of prematurity. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(6):1207-10.
49. Li Y, Shah M, Miller MR, Lee DSC, Sharan S. Impact of Early Postnatal Weight Gain on Retinopathy of Prematurity in Very Preterm Infants in Southwestern Ontario. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019;56(3):168-72. doi:10.3928/01913913-20190208-01
50. Wongnophirun A, Khuwuthyakorn V, Tantiprabha W, Wiwatwongwana A. Association between severe retinopathy of prematurity and postnatal weight gain in very low-birth weight infants at Chiang Mai University Hospital, Thailand. *Paediatr Int Child Health*. 2020;40(2):85-91. doi: 10.1080/20469047.2019.1631588
51. Shohat M, Reisner H, Krikler R, Nissenkom I, Yassur Y, Ben-Sira I. Retinopathy of Prematurity: Incidence and Risk Factors. *Pediatrics* 1983;72(2):159-63.
52. Movsas TZ, Spitzer AR, Gewolb IH. Postnatal corticosteroids and risk of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2016;20(4):348–52.
53. Lundgren P, Hellgren G, Pivodic A, Sävman K, Smith LEH, Hellström A. Erythropoietin serum levels, versus anaemia as risk factors for severe retinopathy of prematurity. *Pediatr Res*. 2019;86(2):276-82. doi:10.1038/s41390-018-0186-6
54. Aher SM, Ohlsson A. Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2(2): CD004865: doi: 10.1002/14651858.CD004865.pub4
55. Stutchfield CJ, Jain A, Odd D, Williams C, Markham R. Foetal haemoglobin, blood transfusion, and retinopathy of prematurity in very preterm infants: a pilot prospective cohort study. *Eye*. 2017;31:1451-5. doi:10.1038/eye.2017.76
56. Erdöl H, Hacıoglu D, Kola M, Türk A, Aslan Y. Investigation of the effect of hemoglobin F and A levels on development of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2017;21:136-40.
57. Hellström A, Hård A-L. Screening and novel therapies for retinopathy of prematurity – A review. *Early Hum Dev*. 2019;138:104846. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2019.104846

58. Podraza W. A new approach to neonatal medical management that could transform the prevention of retinopathy of prematurity: Theoretical considerations. *Med Hypotheses*. 2020 Apr;137:109541. doi: 10.1016/j.mehy.2019.109541
59. Del Vecchio A, Henry E, D'Amato G, Cannuscio A, Corriero L, Motta M, et al. Instituting a program to reduce the erythrocyte transfusion rate was accompanied by reductions in the incidence of bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity and necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(s2):77-9. doi: 10.3109/14767058.2013.830836
60. Knee D, Knoop S, Davis AT, Rawson B, DiCarlo A, Olivero R. Outcomes after implementing restrictive blood transfusion criteria in extremely premature infants. *J Perinatol*. 2019;39(8):1089-97.
61. Wang Y-C, Chan O-W, Chiang M-C, Yang P-H, Chu S-M, Hsu J-F, et al. Red Blood Cell Transfusion and Clinical Outcomes in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. *Pediatr Neonatol*. 2017;58(3):216-22. doi: 10.1016/j.pedneo.2016.03.009
62. Lust C, Vesoulis Z, Jackups R, Liao S, Rao R, Mathur AM. Early red cell transfusion is associated with development of severe retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2019;39(3):393-400.
63. Zhu Z, Hua X, Yu Y, Zhu P, Hong K, Ke Y. Effect of red blood cell transfusion on the development of retinopathy of prematurity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2020;15(6):e0234266. doi: 10.1371/journal.pone.0234266
64. Hengartner T, Adams M, Pfister RE, Snyers D, McDougall J, Waldvogel S, et al. Associations between Red Blood Cell and Platelet Transfusions and Retinopathy of Prematurity. *Neonatology*. 2020;117:562-8. doi: 10.1159/000512020
65. Goldstein GP, Leonard SA, Kan P, Koo EB, Lee HC, Carmichael SL. Prenatal and postnatal inflammation-related risk factors for retinopathy of prematurity. *J Perinatol*. 2019;39(7):964-73. doi:10.1038/s41372-019-0357-2
66. Huang J, Tang Y, Zhu T, Li Y, Chun H, Qu Y, et al. Cumulative evidence for association of sepsis and retinopathy of prematurity: *Medicine*. 2019;98(42):e17512.
67. Tolsma KW, Allred EN, Chen ML, Duker J, Leviton A, Dammann O. Neonatal Bacteremia and Retinopathy of Prematurity: The ELGAN Study. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(12):1555-63.
68. Ron Kella Y, Snir M, Ehrlich R, Axer Siegel R, Sirota L, Erhenberg M, et al. Time to normalization of intracranial pressure secondary to intraventricular hemorrhage and

- the need for retinopathy of prematurity treatment in infants diagnosed with both conditions. *J AAPOS*. 2012;16(6):515-7.
69. Drost FJ, Keunen K, Moeskops P, Claessens NHP, van Kalken F, Išgum I, et al. Severe retinopathy of prematurity is associated with reduced cerebellar and brainstem volumes at term and neurodevelopmental deficits at 2 years. *Pediatr Res*. 2018;83(4):818-24.
 70. Morken TS, Dammann O, Skranes J, Austeng D. Retinopathy of prematurity, visual and neurodevelopmental outcome, and imaging of the central nervous system. *Semin Perinatol*. 2019;43(6):381-9.
 71. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(s1):15–6. doi:10.3109/14767058.2011.607564
 72. 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.
 73. Mateu de Antonio X. *Nutri info. Emulsiones lipídicas en nutrición parenteral*. Barcelona: Fresenius Kabi España, S.A.U.;2010.
 74. Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Böhles H, Campoy C, Cetin I, et al. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med*. 2008;36(1):5-14.
 75. Gong Y, Fu Z, Liegl R, Chen J, Hellstrom A, Smith LE. ω -3 and ω -6 long-chain PUFAs and their enzymatic metabolites in neovascular eye diseases. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:16-26.
 76. Harris WS, Baack ML. Beyond building better brains: bridging the docosahexaenoic acid (DHA) gap of prematurity. *J Perinatol*. 2015;35(1):1-7. doi:10.1038/jp.2014.195
 77. Crawford MA, Golfetto I, Ghebremeskel K, Min Y, Moodley T, Poston L, et al. The potential role for arachidonic and docosahexaenoic acids in protection against some central nervous system injuries in preterm infants. *Lipids*. 2003;38(4):303-15.
 78. Malamas A, Chranioti A, Tsakalidis C, Dimitrakos SA, Mataftsi A. The omega-3 and retinopathy of prematurity relationship. *Int J Ophthalmol* 2017;10(2):300-5. doi:10.18240/ijo.2017.02.19
 79. Connor KM, SanGiovanni JP, Lofqvist C, Aderman CM, Chen J, Higuchi A, et al. Increased dietary intake of ω -3-polyunsaturated fatty acids reduces pathological retinal angiogenesis. *Nat Med*. 2007;13(7):868-73. doi:10.1038/nm1591

80. Sapieha P, Stahl A, Chen J, Seaward MR, Willett KL, Krah NM, et al. 5-Lipoxygenase Metabolite 4-HDHA Is a Mediator of the Antiangiogenic Effect of -3 Polyunsaturated Fatty Acids. *Sci Transl Med*. 2011;3(69):69ra12. doi:10.1126/scitranslmed.3001571
81. Gil-Campos M, Dalmau Serra J. Importancia del ácido docosahexaenoico (DHA): funciones y recomendaciones para su ingesta en la infancia. *An Pediatr*. 2010;73(3):142.e1-142.e8. doi:10.1016/j.anpedi.2010.03.019
82. Jones PJH, Rideout T. Lipids, Sterols and their metabolites. En: Ross AC, Caballero BH, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. *Modern nutrition in health and disease: Eleventh edition*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health Adis;2012.
83. Castillo F, Castillo-Ferrer F-J, Cordobilla B, Domingo JC. Inadequate Content of Docosahexaenoic Acid (DHA) of Donor Human Milk for Feeding Preterm Infants: A Comparison with Mother's Own Milk at Different Stages of Lactation. *Nutrients*. 2021;13(4):1300.
84. Valentine CJ, Dingess KA, Kleiman J, Morrow AL, Rogers LK. A Randomized Trial of Maternal Docosahexaenoic Acid Supplementation to Reduce Inflammation in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019;69(3):388-92. doi:10.1097/MPG.0000000000002375
85. Bernabe-García M, Villegas-Silva R, Villavicencio-Torres A, Calder PC, Rodríguez-Cruz M, Maldonado-Hernández J, et al. Enteral Docosahexaenoic Acid and Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *J Parenter Enter Nutr*. 2019;43(7):874-82. doi:10.1002/jpen.1497
86. Khalesi N, Bordbar A, Khosravi N, Kabirian M, Karimi A. The Efficacy of Omega-3 Supplement on Prevention of Retinopathy of Prematurity in Premature Infants: A Randomized Double-blinded Controlled trial. *Curr Pharm Des*. 2018;24(17):1845-8. doi:10.2174/1381612824666180601094849
87. Hellström A, Nilsson AK, Wackernagel D, Pivodic A, Vanpee M, Sjöbom U, et al. Effect of Enteral Lipid Supplement on Severe Retinopathy of Prematurity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2021;175(4):359-67. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.5653
88. Collins CT, Makrides M, McPhee AJ, Sullivan TR, Davis PG, Thio M, et al. Docosahexaenoic Acid and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1245-55. doi:10.1056/NEJMoa1611942
89. Redecillas Ferreiro S, Segarra Cantón O, Clemente Bautista S. *Guía nutrición pediátrica hospitalaria (4ª edición)*. Madrid: Ergón; 2016.

90. Pawlik D, Lauterbach R, Turyk E. Fish-Oil Fat Emulsion Supplementation May Reduce the Risk of Severe Retinopathy in VLBW Infants. *Pediatrics*. 2011;127(2):223–8. doi:10.1542/peds.2010-2427
91. Pawlik D, Lauterbach R, Walczak M, Hurkala J, Sherman MP. Fish-Oil Fat Emulsion Supplementation Reduces the Risk of Retinopathy in Very Low Birth Weight Infants: A Prospective, Randomized Study. *J Parenter Enteral Nutr*. 2014;38(6):711-6. doi: 10.1177/0148607113499373
92. Beken S, Dilli D, Fettah ND, Kabataş EU, Zenciroğlu A, Okumuş N. The influence of fish-oil lipid emulsions on retinopathy of prematurity in very low birth weight infants: A randomized controlled trial. *Early Hum Dev*. 2014;90(1):27-31.
93. Vlaardingerbroek H, Vermeulen MJ, Carnielli VP, Vaz FM, van den Akker CHP, van Goudoever JB. Growth and Fatty Acid Profiles of VLBW Infants Receiving a Multicomponent Lipid Emulsion From Birth: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(4):417-27. doi: 10.1097/MPG.0000000000000280
94. D’Ascenzo R, Savini S, Biagetti C, Bellagamba MP, Marchionni P, Pompilio A, et al. Higher Docosahexaenoic acid, lower Arachidonic acid and reduced lipid tolerance with high doses of a lipid emulsion containing 15% fish oil: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2014;33(6):1002-9.
95. Najm S, Löfqvist C, Hellgren G, Engström E, Lundgren P, Hård A-L, et al. Effects of a lipid emulsion containing fish oil on polyunsaturated fatty acid profiles, growth and morbidities in extremely premature infants: A randomized controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2017;20:17-23. doi: 10.1016/j.clnesp.2017.04.004
96. Unal S, Demirel N, Erol S, Isik DU, Kulali F, Iyigun F, et al. Effects of two different lipid emulsions on morbidities and oxidant stress statuses in preterm infants: an observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(7):850-6. doi: 10.1080/14767058.2017.1300644
97. Techasatid W, Sapsaprang S, Tantiyavarong P, Luvira A. Effectiveness of Multicomponent Lipid Emulsion in Preterm Infants Requiring Parenteral Nutrition: A Two-Center, Double-Blind Randomized Clinical Trial. *J Med Assoc Thai*. 2017;100(9):972-9.
98. Löfqvist CA, Najm S, Hellgren G, Engström E, Sävman K, Nilsson AK, et al. Association of Retinopathy of Prematurity With Low Levels of Arachidonic Acid: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(3):271-7. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.6658

99. Repa A, Binder C, Thanhaeuser M, Kreissl A, Pablik E, Huber-Dangl M, et al. A Mixed Lipid Emulsion for Prevention of Parenteral Nutrition Associated Cholestasis in Extremely Low Birth Weight Infants: A Randomized Clinical Trial. *J Pediatr.* 2018;194:87-93.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.11.012
100. Choudhary N, Tan K, Malhotra A. Inpatient outcomes of preterm infants receiving ω -3 enriched lipid emulsion (SMOFlipid): an observational study. *Eur J Pediatr.* 2018;177:723-31. doi: 10.1007/s00431-018-3112-3
101. Tu C-F, Lee C-H, Chen H-N, Tsao L-Y, Chen J-Y, Hsiao C-C. Effects of fish oil-containing lipid emulsions on retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol.* 2020;61(2):224-30. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.11.010
102. Hsiao C-C, Lin H-C, Chang Y-J, Yang S-P, Tsao L-Y, Lee C-H, et al. Intravenous fish oil containing lipid emulsion attenuates inflammatory cytokines and the development of bronchopulmonary dysplasia in very premature infants: A double-blind, randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2019;38(3):1045-52. doi: 10.1016/j.clnu.2018.06.929
103. Torgalkar R, Dave S, Shah J, Ostad N, Kotsopoulos K, Unger S, et al. Multi-component lipid emulsion vs soy-based lipid emulsion for very low birth weight preterm neonates: A pre-post comparative study. *J Perinatol.* 2019;39(8):1118-24. doi: 10.1038/s41372-019-0425-7
104. Yildizdas HY, Poyraz B, Atli G, Sertdemir Y, Mert K, Ozlu F, et al. Effects of two different lipid emulsions on antioxidant status, lipid peroxidation and parenteral nutrition-related cholestasis in premature babies, a randomized-controlled study. *Pediatr Neonatol* 2019;60(4):359-67. doi: 10.1016/j.pedneo.2018.07.012
105. Stramara L, Hernandez L, Bloom BT, Durham C. Development of Parenteral Nutrition–Associated Liver Disease and Other Adverse Effects in Neonates Receiving SMOFlipid or Intralipid. *J Parenter Enter Nutr.* 2020;44(8):1530-4. doi: 10.1002/jpen.1774
106. Thanhaeuser M, Fuiko R, Oberleitner-Leeb C, Brandstaetter S, Binder C, Thajer A, et al. A Randomized Trial of Parenteral Nutrition Using a Mixed Lipid Emulsion Containing Fish Oil in Infants of Extremely Low Birth Weight: Neurodevelopmental Outcome at 12 and 24 Months Corrected Age, A Secondary Outcome Analysis. *J Pediatr.* 2020;226:142-148.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.056
107. Torgalkar R, Shah J, Dave S, Yang J, Ostad N, Kotsopoulos K, et al. Fish oil-containing multicomponent lipid emulsion vs soy-based lipid emulsion and neurodevelopmental outcomes of children born < 29 weeks' gestation. *J Perinatol.* 2020;40(11):1712-8. doi: 10.1038/s41372-020-0710-5

108. Hill NS, Cormack BE, Little BS, Bloomfield FH. Growth and Clinical Outcome in Very Low-Birth-Weight Infants After the Introduction of a Multicomponent Intravenous Lipid Emulsion. *J Parenter Enter Nutr.* 2020;44(7):1318-27. doi: 10.1002/jpen.1750
109. Qian T, Zhang R, Zhu L, Chen C, Cao Y, Wang J. Very low birth weight preterm infant complications where parenteral nutrition is soy or fish oil-based: A retrospective study in Shanghai. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2020;29(3):552-7. doi: 10.6133/apjcn.202009_29(3).0014
110. Gharehbaghi G, Mohagheghi P, Sedaghat A, Riazi-Esfahani H, Mirghorbani M, Khosravi N. Parenteral Fish-Oil Lipid Emulsions in Retinopathy of Prematurity: A Retrospective Comparative Study. *J Curr Ophthalmol.* 2020;32:69-74. doi: 10.4103/JOCO.JOCO_23_20
111. Franco S, Goriacko P, Rosen O, Morgan-Joseph T. The incidence of complications associated with parenteral nutrition in preterm infants < 32 weeks with a mixed oil lipid emulsion versus a soybean oil lipid emulsion in a level IV neonatal intensive care unit. *J Parenter Enter Nutr.* 2021;45(6):1204-12. doi: 10.1002/jpen.2011
112. Jackson RL, White PZ, Zalla J. SMOFlipid vs Intralipid 20%: Effect of Mixed-Oil vs Soybean-Oil Emulsion on Parenteral Nutrition–Associated Cholestasis in the Neonatal Population. *J Parenter Enter Nutr.* 2021;45(2):339-46. doi: 10.1002/jpen.1843
113. Zübarioğlu AU, Dursun M. Comparison of Alternative Lipid Emulsions on Morbidities in Very-Low-Birth-Weight Preterms. *Indian J Pediatr.* 2021;88(9):905-11. doi: 10.1007/s12098-021-03691-y
114. Wang Y-L, Chen L-J, Tsao L-Y, Chen H-N, Lee C-H, Hsiao C-C. Parenteral nutrition with fish oil-based lipid emulsion reduces the risk of cholestasis in preterm infants. *J Int Med Res.* 2021;49(5):03000605211011805. doi: 10.1177/03000605211011805
115. Biagetti C, Correani A, D’Ascenzo R, Ferretti E, Proietti C, Antognoli L, et al. Is intravenous fish oil associated with the neurodevelopment of extremely low birth weight preterm infants on parenteral nutrition? *Clin Nutr.* 2021;40(5):2845-50. doi: 10.1016/j.clnu.2021.02.036
116. Vayalthrikkovil S, Bashir R, Rabi Y, Amin H, Spence J-M, Robertson H, et al. Parenteral Fish-Oil Lipid Emulsions in the Prevention of Severe Retinopathy of Prematurity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Perinatol.* 2017;34(7):705-15. doi: 10.1055/s-0036-1597131
117. Kapoor V, Malviya MN, Soll R. Lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 6(6):CD013163. doi: 10.1002/14651858.CD013163.pub2

118. Tomsits E, Pataki M, Tölgyesi A, Fekete G, Rischak K, Szollár L. Safety and Efficacy of a Lipid Emulsion Containing a Mixture of Soybean Oil, Medium-chain Triglycerides, Olive Oil, and Fish Oil: A Randomised, Double-blind Clinical Trial in Premature Infants Requiring Parenteral Nutrition: *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51(4):514-21. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181de210c
119. Skouroliakou M, Konstantinou D, Agakidis C, Delikou N, Koutri K, Antoniadis M, et al. Cholestasis, Bronchopulmonary Dysplasia, and Lipid Profile in Preterm Infants Receiving MCT/ ω -3-PUFA-Containing or Soybean-Based Lipid Emulsions. *Nutr Clin Pract.* 2012;27(6):817-24. doi: 10.1177/0884533612454547
120. Georgieff MK, Innis SM. Controversial Nutrients That Potentially Affect Preterm Neurodevelopment: Essential Fatty Acids and Iron. *Pediatr Res.* 2005;57(5 Part 2):99R-103R. doi: 10.1203/01.PDR.0000160542.69840.0F
121. Uberos J, Jiménez-Montilla S, Molina-Oya M, Nieto-Gómez P, Millan IC. Morbidity Outcomes of Very Low Birth Weight Neonates Receiving Parenteral Nutrition with Fish Oil Enriched Lipid Emulsion or Lipid Emulsion with Soybean Oil: An Observational Study. *Am J Perinatol.* 2021;38(9):952-9. doi: 10.1055/s-0039-1701026
122. Cabañas Poy MJ, Montoro Ronsano JB, Castillo Salinas F, Martín Begué N, Clemente Bautista S, Gorgas Torner MQ. Association between postnatal weight gain and need for treatment in retinopathy of prematurity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Jun 22;1-5. doi: 10.1080/14767058.2021.1940937

9 ANEXOS

**9.1 AEMPS. RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN
DEL ESTUDIO CLÍNICO**



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

DESTINATARIO:

D^a M^a JOSÉ CABAÑAS POY
SERVICIO DE FARMACIA
ÁREA MATERNOINFANTIL
HOSPITAL VALL D'HEBRON
PASEO VALL D'HEBRON, 119-129
08035 - BARCELONA

Fecha: 2 de junio de 2017

REFERENCIA: ESTUDIO LIPIDOS - RETINOPATIA

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCION DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado "Influencia del tipo de lípidos de la nutrición parenteral en la retinopatía del prematuro", con código MJC-LIP-2017-01

CORREO ELECTRÓNICO

farmaco2017@emps.es



MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS
SOCIALES E IGUALDAD
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANTARIOS
SALIDA
N. de Registro: 8541 / RG 19213
Fecha: 05/06/2017 12:28:26

C/ GAUPEZO, 1 - EDIFICIO 6
28022 MADRID



DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D^a M^a JOSÉ CABAÑAS POY

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **1 de junio de 2017**, por D^a M^a **JOSÉ CABAÑAS POY**, para la clasificación del estudio titulado "**Influencia del tipo de lípidos de la nutrición parenteral en la retinopatía del prematuro**", con código **MJC-LIP-2017-01** y cuyo promotores son "**M^a JOSE CABAÑAS POY, JOSÉ BRUNO MONTORO RONSANO y FELIX CASTILLO SALINAS**", se emite resolución.

Se han tenido en cuenta en la presente resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha **1 de junio de 2017**, en contestación a las aclaraciones solicitadas el **1 de junio de 2017**.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como "**Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo**" (abreviado como EPA-OD).

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPESO, 1 – EDIFICIO B
28002 MADRID



Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁴⁾

Madrid, a 2 de junio de 2017

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

César Hernández García

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
División de Medicamentos de Uso Humano
D.L. 25/2013, 11/12/2013

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican los directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio 8. C/ Campezo, 1. 28022 Madrid.

⁴ De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

farmaco21@emps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8
28022 MADRID

9.2 INFORME DEL COMITÉ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA



Pg. Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
Tel. +34 93 489 40 10
Fax +34 93 489 41 02

ID-RTF621

Vall d'Hebron
Direcció de Recerca

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña Mireia Navarro Sebastián, Secretaria del CEIM del Hospital Universitari Vall d'Hebron, de Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su reunión del día 16 de junio de 2017 la propuesta del promotor:

Montoro Ronsano, Dr. José Bruno

para que sea realizado en este Centro, el estudio post-autorización código **MJC-LIP-2017-01**, titulado:

Influencia del tipo de lípidos de la nutrición parenteral en la retinopatía del prematuro. Memoria de Proyecto en español, versión 1.1

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- En el caso que tuviera hoja de información al paciente y consentimiento informado, son adecuados tanto el texto de la hoja de información al paciente, como el procedimiento para obtener el consentimiento informado así como también la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio
- Y que este Comité acepta que dicho estudio post-autorización sea realizado por la Dra. María José Cabañas Poy como investigadora principal.

Que el Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, y su composición actual es la siguiente:



Presidente	Gallego Melcón, Soledad. Médico
Vicepresidente	Segarra Sarries, Joan. Abogado
Secretario/a	Navarro Sebastián, Mireia. Química
Vocales	Armadans Gil, Lluís. Médico
	Azpiroz Vidaur, Fernando. Médico
	Balasso, Valentina. Médico
	Cucurull Folgera, Esther. Farmacóloga
	De Torres Ramírez, Inés M. Médico
	Fernández Liz, Eladio. Farmacéutico de Atención Primaria
	Fuentelsaz Gallego, Carme. Enfermera
	Fuentes Camps, Imma. Farmacóloga
	Guardia Massó, Jaume. Médico
	Iavecchia, María Luján. Farmacóloga
	Joshi Jubert, Nayana. Médico
	Hortal Ibarra, Juan Carlos. Profesor Universidad de Derecho
	Rodríguez Gallego, Alexis. Farmacólogo
	Sánchez Raya, Judith. Médico
	Solé Orsola, Marta. Diplomada Enfermería
	Suñé Martín, Pilar. Farmacéutica Hospital
	Vargas Blasco, Víctor. Médico

Que en dicha reunión del Comité Ético de Investigación Clínica se cumplió el quórum preceptivo legalmente.

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo firmo en Barcelona, a 16 de junio de 2017

**MIREIA
NAVARRO
SEBASTIAN**

Firmado digitalmente por MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES,
ou=Vegeu <https://www.catcert.cat/veridCAT>
(c)03, ou=Serveis Publics de Certificacio
CPUSA-2, sn=NAVARRO SEBASTIAN,
givenName=MIREIA, serialNumber=381212262,
cn=MIREIA NAVARRO SEBASTIAN
Fecha: 2017.06.20 15:15:18 +02'00'

Firmado: Sra. Mireia Navarro

Secretaria CEIC

9.3 FICHA TÉCNICA CLINOLEIC®



FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ClinOleic 20% emulsión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Por 100 ml

Aceite de oliva purificado y aceite de soja purificado* 20,00 g
 correspondiente a un contenido de ácidos grasos esenciales de: 4,00 g

* Mezcla de aceite de oliva (aproximadamente 80%) y aceite de soja (aproximadamente 20%)

Contenido energético	2.000 kcal/l (8,36 MJ/l)
Contenido de lípidos (aceite de oliva y de soja)	200 g / l
Osmolaridad	270 mOsm/l
pH	6 - 8
Densidad	0,986

Los fosfolípidos proporcionan 47 miligramos, o bien 1,5 mmol de fósforo por 100 ml

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Emulsión para perfusión.
 Líquido homogéneo lechoso

4. DATOS CLÍNICOS**4.1. Indicaciones terapéuticas**

Esta emulsión está indicada como fuente de lípidos para pacientes que requieren nutrición parenteral, cuando la nutrición oral o enteral resulta imposible, insuficiente o está contraindicada.

4.2. Posología y forma de administración

ClinOleic 20% contiene 200 g/l de lípidos que se corresponden a 200 mg/ml

Posología

La posología depende del gasto de energía, del estado clínico del paciente, del peso corporal, y de la capacidad de metabolizar ClinOleic 20%, así como la energía adicional por vía oral / enteral. Por lo tanto, la dosis debe ser individualizada y elegir el tamaño de la bolsa conforme a esta valoración.

En adultos:

La posología es de 1 hasta un máximo de 2 g de lípidos/kg/día. El ritmo de perfusión inicial debe ser lento, y no exceder de 0,1 g de lípidos o de 0,5 ml (10 gotas) por minuto durante 10 minutos y luego se incrementa gradualmente, hasta alcanzar el ritmo requerido después de media hora. No debe excederse nunca de 0,15 g de lípidos/kg/hora (0,75 ml/kg/hora)



	Adultos: por kg de peso corporal	Adultos de 70 kg
Dosis habitual de lípidos	1 a 2 g/kg/día	70 a 140 g/día
Volumen perfundido de ClinOleic 20%	5 a 10 ml/kg/día	350 a 700 ml/día

EN NIÑOS:

ClinOleic 20% debe administrarse como perfusión continua 24 h/día. Se recomienda no exceder de una dosis diaria de 3 g de lípidos/kg de peso corporal y a un ritmo de perfusión de 0,15 g de lípidos/kg de peso corporal / h.

La dosis diaria debe incrementarse gradualmente durante la primera semana de administración.

EN NIÑOS PREMATUROS Y CON BAJO PESO AL NACER:

La utilización de ClinOleic 20% está limitada en niños pequeños prematuros de 28 semanas de gestación o más.

ClinOleic 20% debe administrarse como perfusión continua durante 24 h/día.

La dosis diaria inicial debe estar entre 0,5-1,0 g lípidos/ kg de peso corporal. La dosis inicial puede incrementarse en 0,5-1,0 g lípidos / kg de peso corporal cada 24 h hasta llegar a una dosis diaria de 2,0 g de lípidos / kg de peso corporal.

Forma de administración

Perfusión intravenosa:

- Cuando se administra como parte de una mezcla de nutrición completa (con glucosa y aminoácidos) debe elegirse la vía central o periférica en función de la osmolaridad de la mezcla final.
- Cuando se utilice en recién nacidos y niños menores de 2 años, la solución (en las bolsas y equipos de administración) se debe proteger de la exposición a la luz hasta que finalice la administración (ver las secciones 4.4, 6.3 y 6.6).
- En raros casos, cuando se perfunde solo como complemento a la nutrición oral o enteral, ClinOleic 20% puede administrarse vía vena periférica.

Se recomienda que después de abrir la bolsa, el contenido sea utilizado inmediatamente y no sea almacenado para una posterior perfusión.

La duración recomendada de la perfusión de una bolsa de nutrición parenteral es de entre 12 y 24 horas, dependiendo de la situación clínica.

La velocidad de administración debe ajustarse teniendo en cuenta la dosis que se está administrando, el volumen de ingesta diario y la duración de la perfusión (ver sección 4.9).

El tratamiento con nutrición parenteral puede continuarse durante tanto tiempo como sea requerido por el estado clínico del paciente.

Sin embargo, cuando se requiera una administración prolongada, se debe evaluar regularmente el beneficio/riesgo, en particular para planificar el retorno a la nutrición oral o enteral.

Consulte las instrucciones de administración, preparación y manipulación de la emulsión para perfusión (ver la sección 6.6)

Utilización en mezclas de nutrientes (con glucosa y aminoácidos):



La "rotura" o "descomposición oleosa" de la emulsión se identifica visualmente por la acumulación de gotas o partículas amarillentas en la mezcla.

4.3. Contraindicaciones

El uso de ClinOleic 20% está contraindicado en las siguientes situaciones:

- hipersensibilidad a la proteína del huevo, a la proteína de soja o a la proteína de cacahuete o a cualquier otro principio activo o excipiente,
- dislipidemia grave y trastornos metabólicos no corregidos incluyendo acidosis láctica y diabetes descompensada.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

ADVERTENCIAS

La perfusión debe pararse inmediatamente si se desarrolla algún signo anormal o síntomas de reacción alérgica (como transpiración, fiebre, tiritona, dolor de cabeza, exantema cutáneo o disnea) Este medicamento contiene aceite de soja y fosfolípidos de huevo. Ambos pueden causar reacciones de hipersensibilidad en ocasiones raras. Se han observado reacciones alérgicas cruzadas entre las proteínas de soja y de cacahuete.

Los niveles plasmáticos de triglicéridos y su aclaramiento se deben monitorizar diariamente. La concentración de triglicéridos en suero bajo perfusión no debe exceder de 3 mmol/l. La perfusión deberá comenzar sólo cuando el nivel de triglicéridos en suero haya vuelto al nivel basal.

Complicaciones por infecciones y sepsis

La infección del acceso vascular y la sepsis son complicaciones que pueden tener lugar en pacientes que reciben nutrición parenteral, especialmente en los casos de un mal mantenimiento de los catéteres y de soluciones contaminadas, inmunosupresión y otros factores como la hiperglucemia, la desnutrición y/o sus estados de enfermedad subyacente, pueden predisponer a los pacientes a complicaciones infecciosas. Durante la sepsis grave, la infusión de emulsiones de lípidos puede interferir con la resistencia inmunológica, por lo que se debe tener en cuenta la relación beneficio/riesgo para el paciente hasta que el tratamiento de la sepsis lo haya estabilizado.

Un control cuidadoso de los signos, síntomas y resultados de las pruebas de laboratorio para la fiebre/escalofríos, leucocitosis, complicaciones técnicas con el dispositivo de acceso, y la hiperglucemia puede ayudar a reconocer las infecciones de forma temprana.

Los pacientes que requieren nutrición parenteral están predispuestos a menudo a complicaciones infecciosas debidas a la desnutrición y/o sus estados de enfermedad subyacente.

La aparición de complicaciones sépticas se puede disminuir con un mayor énfasis en la técnica aséptica en la colocación del catéter, en su mantenimiento, así como una técnica aséptica en la preparación de la fórmula nutricional.

Insuficiencia hepática

Utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática debido al riesgo de aparición o empeoramiento de trastornos neurológicos asociados con la hiperamoniemia. Es necesario hacer pruebas



clínicas y de laboratorio regularmente, en especial de glucosa en sangre, electrolitos y triglicéridos (que no exceda de 3 mmol/l durante la infusión).

Hematológicas y tromboflebitis

Utilizar con precaución en pacientes con trastornos de la coagulación y anemia. Deben vigilarse con atención los parámetros sanguíneos y de coagulación

Se puede desarrollar una tromboflebitis, particularmente si se utilizan venas periféricas. El punto de inserción del catéter debe ser controlado diariamente para detectar signos locales de tromboflebitis.

La capacidad reducida para eliminar lípidos puede producir un “Síndrome de sobrecarga de grasas” que puede ser causado por una sobredosis, pero que también puede tener lugar al principio de una perfusión hecha de acuerdo a las instrucciones de uso, cuyos efectos son generalmente reversibles después de que se pare la perfusión (ver la sección 4.8)

ClinOleic 20% se administra como parte de un régimen de nutrición parenteral. La realimentación de pacientes gravemente desnutridos con nutrición parenteral puede provocar un síndrome de realimentación, caracterizado por el desplazamiento intracelular de potasio, fósforo, magnesio mientras el paciente se convierte en anabólico. También puede aparecer una deficiencia de tiamina y retención de líquidos. El control cuidadoso y el aumento progresivo de la ingesta de nutrientes, evitando la sobrealimentación, pueden prevenir estas complicaciones.

No realice adiciones directamente a la bolsa ClinOleic 20%.

Si ClinOleic 20% se mezcla con glucosa y/o soluciones de aminoácidos, se debe comprobar la compatibilidad antes de la administración (ver secciones 6.2 y 6.6). La formación de precipitados podría dar lugar a una oclusión vascular.

Durante la nutrición intravenosa a corto o largo plazo se deberán comprobar las fosfatasas alcalinas y la bilirrubina total a intervalos regulares, según el estado de salud del paciente.

PRECAUCIONES

Para evitar embolias gaseosas debidas al posible aire residual arrastrado desde el envase primario, no conectar en serie bolsas flexibles.

La embolia gaseosa puede producirse si el aire residual en la bolsa no está completamente expulsado antes de la administración, si la bolsa flexible es presurizada para aumentar la velocidad de flujo.

El uso de un equipo de administración intravenosa con filtro de ventilación en posición abierta podría provocar una embolia gaseosa.

Como con cualquier perfusión parenteral, se debe prestar especial atención al balance hídrico, especialmente en pacientes con oliguria aguda o anuria, y en pacientes con edema pulmonar o insuficiencia cardíaca.

Antes de iniciar la perfusión se deben corregir los trastornos graves en el equilibrio hidroelectrolítico, los estados graves de sobrecarga de fluidos, y los trastornos o metabólicos graves.

Para evitar que se produzca acidosis metabólica, las emulsiones grasas se deben administrar simultáneamente con carbohidratos y aminoácidos.



A intervalos regulares se debe comprobar el azúcar en sangre, los triglicéridos séricos, el balance ácido-base, los electrolitos, la osmolaridad sérica, la función renal, los parámetros de coagulación y el recuento sanguíneo.

La nutrición parenteral debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática preexistente o insuficiencia hepática. Los parámetros de la función hepática deben ser estrechamente controlados en estos pacientes (ver a continuación).

La afectación hepática relacionada con la nutrición parenteral (PNALD) incluyendo colestasis, esteatosis hepática, fibrosis y cirrosis, que pueden dar lugar a insuficiencia hepática, así como la colecistitis y colelitiasis son conocidos por aparecer en algunos pacientes con nutrición parenteral. Se cree que la etiología de estos trastornos es multifactorial y puede diferir entre pacientes. Aquellos que desarrollen parámetros de laboratorio anormales u otros signos de trastornos hepatobiliares deben ser evaluados rápidamente por un experto clínico en enfermedades hepáticas con el fin de identificar los posibles factores causales y contribuyentes, y las posibles intervenciones terapéuticas y profilácticas.

Población pediátrica

ClinOleic 20% debe administrarse con precaución en caso de hiperbilirrubinemia neonatal (bilirrubina sérica total > 200 µmol/l). Los niveles totales de bilirrubina deben monitorizarse estrechamente.

Como otras emulsiones lipídicas, ClinOleic 20% debe utilizarse bajo la estrecha supervisión del neonatólogo en niños muy prematuros y/o de muy bajo peso al nacer. Se dispone de experiencia clínica en cuanto al tiempo de perfusión de ClinOleic 20%, hasta 7 días en neonatos y 2 meses en niños.

La exposición a la luz de las soluciones para nutrición parenteral por vía intravenosa, en especial después de mezclarlas con oligoelementos o vitaminas, puede tener efectos adversos en el desenlace clínico de los recién nacidos debido a la generación de peróxidos y otros productos de degradación. Cuando se utilice en recién nacidos y niños menores de 2 años, Clinoleic 20% se debe proteger de la luz ambiental hasta que finalice la administración (ver las secciones 4.2, 6.3 y 6.6).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se dispone de información completa sobre las incompatibilidades.

No se han realizado estudios de interacción con ClinOleic 20%.

ClinOleic 20% contiene vitamina K, presente de forma natural en emulsiones lipídicas. No es de esperar que la cantidad de vitamina K en las dosis recomendadas de ClinOleic 20% influya sobre el efecto de los derivados cumarínicos.

Los lípidos que contiene esta emulsión pueden interferir en los resultados de ciertos análisis de laboratorio si se toma la muestra antes de que se hayan eliminado los lípidos (en general, éstos se eliminan cuando ha transcurrido un período de 5 o 6 horas desde que se interrumpió la administración de lípidos). Consultar las instrucciones de uso del sistema de ensayo de laboratorio, en relación a las interferencias potenciales del ensayo con muestras lipémicas.



4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad de la administración de ClinOleic 20% durante el embarazo y la lactancia. Por tanto, ClinOleic 20% no debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia excepto después de considerarlo especialmente.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas (RAs) que tienen lugar tras la administración de ClinOleic 20% se presentan con sus frecuencias relativas; éstas incluyen RAs documentadas en ensayos clínicos y otras de los informes post comercialización. ClinOleic fue administrado a 274 pacientes adultos en ensayos clínicos y por lo tanto la frecuencia de las RAs están limitadas de muy frecuentes a poco frecuentes utilizando la siguiente norma: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Las RAs más frecuentes observadas en los ensayos clínicos con ClinOleic 20% fueron náuseas/vómitos, que tuvieron lugar en más del 2% de los pacientes.

Reacciones Adversas reportadas en ensayos clínicos y post comercialización de ClinOleic 20%

Clasificación Órgano Sistema (SOC)	Frecuencia	Término MedDRA Preferido
------------------------------------	------------	--------------------------



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Leucopenia
	Desconocida	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hiper glucemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Disnea
	Frecuentes	Nauseas, Vómitos
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Distensión abdominal, Dolor abdominal, Malestar epigástrico
	Desconocida	Diarrea
	Frecuentes	
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Colestasis,
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Desconocida	Urticaria, Prurito
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Desconocida	Escalofríos
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Disminución de la presión arterial media
	Poco frecuentes	Incremento de la bilirrubina en sangre, Incremento de la bilirrubina conjugada, Incremento de enzimas hepáticas, Incremento de los triglicéridos en sangre
	Desconocida	Disminución de la Relación Normalizada Internacional

Síndrome de sobrecarga de grasas (muy raro)

En productos similares se ha notificado este síndrome. La reducción de la capacidad para eliminar lípidos que contiene ClinOleic 20% puede llevar a un "Síndrome de sobrecarga de grasas" que puede haber sido causado por una sobredosis, sin embargo sus signos y síntomas también pueden producirse al comienzo de una perfusión cuando se administra el producto siguiendo las instrucciones. El síndrome está asociado a un deterioro repentino de las condiciones clínicas del paciente, y se caracteriza por: hiperlipidemia, fiebre, infiltración grasa al hígado, hepatomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, trastornos en la coagulación y coma que requieren hospitalización. Todos esos síntomas normalmente son reversibles cuando se para la perfusión de la emulsión lipídica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.



4.9. Sobredosis

Una reducción de la capacidad para eliminar lípidos puede llevar a un “Síndrome de sobrecarga de grasas” que puede ser causado por una sobredosis, cuyos efectos normalmente son reversibles cuando se para la perfusión lipídica (ver también sección 4.8)

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: B05BA02

La combinación de los aceites de oliva y de soja permite obtener un contenido de ácidos grasos en una proporción aproximada de:

- Ácidos grasos saturados: 15% (AGS)
- Ácidos grasos monoinsaturados: 65% (AGMI)
- Ácidos grasos esenciales poli-insaturados: 20% (AGEPI)

El nivel moderado de ácidos grasos esenciales (AGE) facilita probablemente su utilización, permite un correcto estado de los derivados superiores de AGE y corrige la deficiencia de AGE.

En comparación con el aceite de soja:

- en niños pretérmino con 28 semanas de edad de gestación, tratados durante 7 días, el contenido superior de -tocoferol relacionado con la presencia de aceite de oliva, resulta en una mejora de la situación de la vitamina E.
- en niños (8 por grupo de tratamiento) tratados con nutrición parenteral a largo plazo, durante 2 meses, la mejor relación vitamina E/AGEPI produce una reducida peroxidación lipídica.

Estas propiedades se han verificado para rangos de dosis de 1 a 3 g/kg/día.

El alto contenido energético de la emulsión permite la administración de gran cantidad de calorías en un pequeño volumen.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La tasa de aclaramiento de las emulsiones lipídicas depende del tamaño de partícula:

El pequeño tamaño de la gota lipídica tiende a retrasar el aclaramiento, mientras que mejora la lipólisis de la lipoproteína lipasa.

ClinOleic 20%, al tener un tamaño de gota próximo al de los quilomicrones, tiene un ritmo de eliminación similar.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios toxicológicos indican que este producto se tolera bien.

Los estudios de toxicidad muestran las modificaciones habituales debidas a elevada ingesta de las emulsiones lipídicas: depósitos de grasa y pigmentos en el hígado, trombocitopenia, hipercolesterolemia.

Experimentalmente se ha mostrado una disminución de la peroxidación de lípidos y un estatus mejorado de la vitamina E, por alto consumo de ClinOleic 20% comparado con emulsiones de soja.

Un estudio in-vitro realizado con células humanas y un estudio in-vivo hecho con ratas en comparación con emulsiones de soja, ha mostrado que Clinoleic 20%, emulsión para perfusión, mantiene la proliferación de linfocitos, la expresión de los marcadores de activación celular y la liberación de la interleukina 2. La relevancia clínica de estos datos es desconocida.



6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Fosfolípido de huevo
- Glicerol
- Oleato sódico
- Hidróxido sódico
- Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

No se dispone de información completa sobre las incompatibilidades.

No se debe mezclar con otros medicamentos, excepto aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

18 meses en la bolsa con su sobrebolsa.

Cuando se utilice en recién nacidos y niños menores de 2 años, la solución (en las bolsas y equipos de administración) se debe proteger de la exposición a la luz hasta que finalice la administración (ver las secciones 4.2, 4.4 y 6.6).

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

No congelar.

Conservar en la sobrebolsa protectora.

Conservar en el embalaje exterior.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

ClinOleic 20% se presenta en bolsa. El material de la bolsa es una lámina multicapa (EP-SEBS/EVA/EVA2/PCCE). La bolsa lleva una sobrebolsa que actúa como barrera de oxígeno. Dentro de la sobrebolsa se incluye un absorbente de oxígeno / indicador de oxígeno; una vez quitada la sobrebolsa debe desecharse dicho absorbente.

Presentaciones

En bolsa

Bolsa de 100 ml caja de 24 o 10 unidades

Bolsa de 250 ml caja de 20 o 10 unidades

Bolsa de 350 ml caja de 12 o 10 unidades

Bolsa de 500 ml caja de 12 o 10 unidades

Bolsa de 1000 ml caja de 6 unidades

1 bolsa de 100/250/350/500/1000 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Usar inmediatamente una vez abierto, desechar los envases parcialmente utilizados.

Para un solo uso.

Antes de abrir la sobrebolsa, verifique el color del indicador de oxígeno fijado al absorbente de oxígeno. Compárelo con el color de referencia mostrado al lado del símbolo de OK en la zona impresa en la etiqueta del indicador. No utilice el producto si el color del indicador de oxígeno no se corresponde con el color de referencia impreso al lado del símbolo de OK.



a) Abrir

- Rasgar la sobrebolsa protectora.
- Desechar el absorbente/indicador de oxígeno.
- Confirmar la integridad de la bolsa.
- Utilizar solo si la bolsa no está dañada y si la emulsión es un líquido homogéneo con apariencia lechosa.

b) Preparación para la administración

- Colgar la bolsa
- Retirar el protector de plástico de la salida para administración
- Introducir firmemente el punzón del equipo de perfusión en la salida de administración

c) Adiciones

No hacer adiciones directamente en la bolsa

Los lípidos presentes son sólo uno de los componentes de la nutrición parenteral. Para una nutrición parenteral completa es necesaria la sustitución concomitante con aminoácidos, carbohidratos, electrolitos, vitaminas y oligoelementos. Antes de la administración al paciente, se debe verificar la compatibilidad de los componentes y la estabilidad de la mezcla. Ésta debe ir acompañada de una ligera agitación durante la preparación y solo deber hacerse bajo estrictas condiciones de asepsia.

d) Administración

Después de abrir la bolsa, el contenido debe utilizarse inmediatamente. La bolsa abierta nunca debe ser almacenada para una perfusión posterior. No vuelva a conectar bolsas parcialmente usadas.

No conectar bolsas en serie para evitar embolias gaseosas debidas al posible aire residual arrastrado desde el envase primario.

No utilizar si se observan partículas o aglomerados en la solución.

El medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él se deben eliminar de acuerdo con la normativa local.

Cuando se utilice en recién nacidos y niños menores de 2 años, se debe proteger de la exposición a la luz hasta que finalice la administración. La exposición de Clinoleic 20% a la luz ambiental, en especial después de mezclarlo con oligoelementos o vitaminas, genera peróxidos y otros productos de degradación que pueden reducirse si se protege el producto de la exposición a la luz (ver las secciones 4.2, 4.4 y 6.3).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BAXTER, S.L.
Polígono Industrial Sector 14. Pouet de Camilo, 2
Ribarroja del Turia (Valencia)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.977



9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Primera autorización: 28 de Noviembre de 2000

Renovación de la autorización: 16 de noviembre de 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2020

9.4 FICHA TÉCNICA SMOFLIPID®



FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

SMOFlipid 200 mg/ml emulsión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1000 ml de emulsión para perfusión contienen:

Aceite de soja, refinado	60,0 g
Triglicéridos de cadena media	60,0 g
Aceite de oliva, refinado	50,0 g
Aceite de pescado, rico en ácidos omega-3	30,0 g

Aporte energético total:	8,4 MJ/l (=2000 kcal/l)
Valor del pH	aprox. 8
Osmolalidad	aprox. 380 mosm/kg

Excipientes con efecto conocido:

1000 ml de emulsión contienen hasta 5 mmol de sodio (en forma de hidróxido de sodio y oleato de sodio).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Emulsión para perfusión

Emulsión blanca homogénea.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1. Indicaciones terapéuticas**

Aporte de energía, ácidos grasos esenciales y ácidos grasos omega-3 en pacientes, como parte de un régimen de nutrición parenteral, cuando la nutrición oral o enteral es imposible, insuficiente o está contraindicada.

4.2. Posología y forma de administraciónPosología

La dosificación y velocidad de perfusión deberán establecerse en función de la capacidad del paciente para eliminar la grasa infundida (ver sección 4.4).

Adultos

La dosis estándar es 1,0-2,0 g de grasa/kg de peso corporal (p.c.)/día, correspondiente a 5-10 ml/kg de p.c./día.



La velocidad de perfusión recomendada es 0,125 g de grasa/kg p.c./hora, equivalente a 0,63 ml de Smoflipid/kg p.c./hora y no debe sobrepasar 0,15 g de grasa/kg p.c./hora, equivalente a 0,75 ml de Smoflipid/kg p.c./hora.

Población pediátrica

Neonatos y bebés

La dosis inicial debe ser 0,5-1,0 g grasa/kg p.c./ día, seguida de un incremento sucesivo de 0,5-1,0 g grasa/kg p.c./día hasta 3,0 g grasa/ kg p.c./día

Se recomienda no exceder la dosis diaria de 3 g grasa/kg p.c./día, correspondiente a 15 ml de Smoflipid/ kg p.c./día.

La velocidad de perfusión no debe exceder 0,125 g grasa/ kg p.c./hora.

En prematuros y neonatos con bajo peso de nacimiento, Smoflipid debe ser perfundido de forma continua durante 24 horas.

Niños

Se recomienda no exceder la dosis diaria máxima de 3 g grasa/ kg p.c./día, correspondiente a 15 ml de Smoflipid/ kg p.c./día.

La dosis diaria debe ser incrementada gradualmente durante la primera semana de administración.

La velocidad de perfusión no debe exceder 0,15 g grasa/ kg p.c./hora.

Forma de administración

Perfusión intravenosa en una vena periférica o centra

Cuando se utilice en recién nacidos y niños menores de 2 años, la solución (en las bolsas y equipos de administración) se debe proteger de la exposición a la luz hasta que finalice la administración (ver las secciones 4.4, 6.3 y 6.6).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la proteína de pescado, de huevo, de soja o de cacahuete, o a cualquiera de las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hiperlipidemia grave.
- Insuficiencia hepática grave.
- Alteraciones graves de la coagulación sanguínea.
- Insuficiencia renal grave sin posibilidad de hemofiltración o diálisis.
- Shock agudo.
- Contraindicaciones generales de una terapia de perfusión: edema pulmonar agudo, hiperhidratación e insuficiencia cardíaca descompensada.
- Condiciones inestables (por ejemplo, condiciones post-traumáticas graves, diabetes mellitus descompensada, infarto agudo de miocardio, ictus, embolia, acidosis metabólica, sepsis grave y deshidratación hipotónica).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La capacidad para la eliminación de lípidos es una característica individual y, por tanto, deberá monitorizarse de acuerdo con las rutinas clínicas. Esto se lleva a cabo generalmente comprobando los



niveles de triglicéridos. Debe prestarse especial atención a pacientes con un marcado riesgo de hiperlipidemia (como pacientes con dosificación elevada de lípidos, sepsis grave y bebés con peso de nacimiento extremadamente bajo). Durante la perfusión, la concentración de triglicéridos séricos, en general, no deberá exceder 3 mmol/l. Deberá considerarse una reducción de la dosis o una interrupción de la emulsión lipídica, si las concentraciones de triglicéridos en suero o en plasma, durante o después de la perfusión, exceden 3 mmol/L. Una sobredosis puede dar lugar a un síndrome de sobrecarga lipídica, (ver sección 4.8).

Este producto contiene aceite de soja, aceite de pescado y fosfolípidos de huevo, que muy raramente pueden causar reacciones alérgicas. Se han observado reacciones alérgicas cruzadas entre la soja y el cacahuete.

Smoflipid deberá administrarse con precaución si el metabolismo lipídico está alterado, como en casos de insuficiencia renal, diabetes mellitus, pancreatitis, alteración de la función hepática, hipotiroidismo y sepsis.

Existe una experiencia limitada en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus o con insuficiencia renal.

La administración de ácidos grasos de cadena media de forma aislada, puede provocar acidosis metabólica. Este riesgo se reduce en una gran parte mediante la perfusión simultánea de los ácidos grasos de cadena larga incluidos en Smoflipid. La administración concomitante de carbohidratos eliminará este riesgo. Por lo tanto, se recomienda la perfusión simultánea de carbohidratos o una solución de aminoácidos que contenga carbohidratos. Deben realizarse análisis de laboratorio de forma regular, generalmente asociados con la monitorización de la nutrición intravenosa. Esto incluye niveles de glucosa en sangre, pruebas de función hepática, equilibrio ácido base, balance de fluidos, recuento sanguíneo y electrolitos.

Ante cualquier signo o síntoma de reacción anafiláctica (como fiebre, escalofríos, erupción cutánea o disnea) debe interrumpirse inmediatamente la perfusión.

Smoflipid debe administrarse con precaución en neonatos y prematuros con hiperbilirrubinemia, y en casos de hipertensión pulmonar. En neonatos, particularmente en prematuros con nutrición parenteral de larga duración, deberá monitorizarse el recuento sanguíneo de plaquetas, los ensayos de la función hepática, y los triglicéridos en suero.

La exposición a la luz de las soluciones para nutrición parenteral por vía intravenosa, en especial después de mezclarlas con oligoelementos o vitaminas, puede tener efectos adversos en el desenlace clínico de los recién nacidos debido a la generación de peróxidos y otros productos de degradación. Cuando se utilice en recién nacidos y niños menores de 2 años, SMOFlipid se debe proteger de la luz ambiental hasta que finalice la administración (ver las secciones 4.2, 6.3 y 6.6).

Los altos niveles de lípidos en plasma pueden interferir con algunos análisis sanguíneos de laboratorio, ej. Hemoglobina.

Smoflipid contiene hasta 5 mmol de sodio por 1000 ml. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes que sigan dietas pobres en sodio.

Debe evitarse la adición de otros medicamentos o sustancias a Smoflipid si no se conoce la compatibilidad (ver secciones 6.2 y 6.6).



4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La heparina, administrada a dosis clínicas, produce un aumento transitorio de la liberación de lipoproteína lipasa a la circulación. Esto provoca inicialmente un aumento de la lipólisis plasmática, seguido de una disminución transitoria en el aclaramiento de triglicéridos.

El aceite de soja tiene un contenido natural en vitamina K1. Sin embargo, el contenido en Smoflipid es tan bajo que no se espera una influencia significativa en el proceso de coagulación en pacientes tratados con derivados de la cumarina

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen datos disponibles sobre la administración de Smoflipid en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. No se dispone de estudios en animales sobre toxicidad durante la reproducción. La nutrición parenteral puede ser necesaria durante el embarazo y la lactancia. Smoflipid sólo deberá administrarse a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia después de una cuidadosa consideración.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Reacciones adversas observadas durante la administración de emulsiones grasas:

	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Muy raras <1/10.000
<i>Trastornos vasculares</i>			Hipotensión, hipertensión	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>			Disnea	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Pérdida de apetito, vómitos, náuseas,		
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>				Priapismo
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Ligero aumento de la temperatura corporal	Escalofríos	Reacciones de hipersensibilidad (ej. Reacciones anafilácticas o anafilactoides, erupciones cutáneas, urticaria, rubor, cefalea), sensación de calor o frío, palidez, cianosis, dolor en el cuello, espalda, huesos, pecho y lumbares	



Si se producen estos efectos secundarios o si el nivel de triglicéridos durante la perfusión se eleva por encima de 3 mmol/l, deberá detenerse la perfusión de Smoflipid o, si es necesario, continuarla a una dosis reducida.

Smoflipid siempre debe formar parte de un tratamiento de nutrición parenteral completa incluyendo aminoácidos y glucosa. Las náuseas, vómitos e hiperglicemia son síntomas relacionados con las situaciones clínicas donde está indicada la nutrición parenteral y pueden estar asociados con la nutrición parenteral.

Se recomienda la monitorización de los triglicéridos y de la glucosa en sangre para evitar niveles elevados, lo que podría ser perjudicial.

Síndrome de sobrecarga grasa.

Una alteración en la capacidad de eliminación de triglicéridos puede dar lugar a un "Síndrome de sobrecarga lipídica" como consecuencia de una sobredosis. Los posibles signos de una sobrecarga lipídica deben ser controlados. La causa puede ser genética (diferente metabolismo individual) o el metabolismo lipídico puede estar afectado por una enfermedad previa o en curso. Este síndrome también puede aparecer durante una hipertrigliceridemia severa, incluso a la velocidad de perfusión recomendada, y asociada con un cambio repentino de la situación clínica del paciente, como deterioro de la función renal o infección.

El síndrome de sobrecarga lipídica se caracteriza por hiperlipemia, fiebre, infiltración grasa, hepatomegalia con o sin ictericia, esplenomegalia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, desórdenes de la coagulación sanguínea, hemólisis y reticulocitosis, ensayos de la función hepática anormales y coma. Todos los síntomas son generalmente reversibles si se detiene la perfusión de la emulsión lipídica.

Si aparecen signos de sobrecarga lipídica, deberá interrumpirse la perfusión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

La sobredosis que provoca un síndrome de sobrecarga lipídica puede producirse como resultado de una velocidad de perfusión demasiado rápida, o crónicamente a las velocidades de perfusión recomendadas en relación con un cambio de las condiciones clínicas de los pacientes, como un deterioro de la función renal o una infección.

Una sobredosificación puede producir efectos adversos (ver sección 4.8). En estos casos la perfusión de lípidos debe interrumpirse o, si es necesario, continuar a una dosis reducida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Soluciones para Nutrición Parenteral, emulsiones grasas
Código ATC: B05BA02

La emulsión grasa tiene un tamaño de partícula y unas propiedades biológicas similares a las de los quilomicrones endógenos. Los constituyentes de Smoflipid: aceite de soja, triglicéridos de cadena media,



aceite de oliva y aceite de pescado, tienen sus propias propiedades farmacodinámicas, con excepción de su contenido energético.

El aceite de soja tiene un elevado contenido en ácidos grasos esenciales. El ácido graso omega-6, ácido linoleico, es el más abundante (aprox. 55 – 60%). El ácido alfa-linolénico, un ácido graso omega-3, constituye aproximadamente el 8%. Esta parte de Smoflipid proporciona la cantidad necesaria de ácidos grasos esenciales.

Los ácidos grasos de cadena media se oxidan rápidamente y proporcionan al organismo una forma de energía, inmediatamente disponible.

El aceite de oliva proporciona básicamente energía en forma de ácidos grasos mono-insaturados, que son mucho menos propensos a la peroxidación que cantidades equivalentes de ácidos grasos poli-insaturados.

El aceite de pescado se caracteriza por un elevado contenido en ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). El DHA es un importante componente estructural de las membranas celulares, mientras que el EPA es un precursor de eicosanoides como las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.

La vitamina E protege a los ácidos grasos insaturados frente a la peroxidación lipídica.

Se han realizado dos estudios en pacientes con necesidad de nutrición parenteral a largo plazo. El objetivo principal en ambos estudios fue demostrar la seguridad. El objetivo secundario en uno de los estudios que se realizó en población pediátrica fue el de demostrar la eficacia. Dicho estudio fue segregado por grupos de edad (1 mes - < 2 años, y 2-11 años respectivamente). Ambos estudios demostraron que Smoflipid tiene el mismo perfil de seguridad que el medicamento comparado (Intralipid 20%). En el estudio pediátrico, la eficacia se midió a partir del incremento de peso, la altura, el índice de masa corporal, la pre-albúmina, la proteína de unión a retinol, y el perfil de ácidos grasos. No se hallaron diferencias entre grupos en ninguno de los parámetros a excepción del perfil de ácidos grasos tras 4 semanas de tratamiento. El perfil de ácidos grasos en pacientes tratados con Smoflipid reveló un incremento en ácidos grasos omega-3 en las lipoproteínas plasmáticas y los fosfolípidos de los eritrocitos de la sangre, siendo un reflejo de la composición de la emulsión lipídica profunda.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los triglicéridos individuales tienen diferente velocidad de eliminación, pero Smoflipid como mezcla se elimina con mayor rapidez que los triglicéridos de cadena larga (LCT) con niveles de triglicéridos más bajos durante la perfusión. El aceite de oliva tiene la velocidad de eliminación más lenta de todos los componentes (algo menor que los LCT) y los triglicéridos de cadena media (MCT) la más rápida. El aceite de pescado en una mezcla con LCT tiene la misma velocidad de eliminación que los LCT solos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios preclínicos no se observaron efectos diferentes a los ya esperados después de la administración de dosis elevadas de lípidos, basándose en estudios de toxicidad a dosis única, dosis repetidas y de genotoxicidad llevados a cabo con la emulsión Smoflipid. En un estudio de tolerancia local en conejos se observó una ligera inflamación transitoria después de la administración intra-arterial, paravenosa o subcutánea. Después de la administración intramuscular se observó en algunos animales una inflamación transitoria moderada junto con necrosis tisular.



En un estudio realizado en cobayas (estudio de Maximización) el aceite de pescado mostró sensibilización dérmica moderada. Un ensayo de antigenicidad sistémica no presentó evidencias de potencial anafiláctico del aceite de pescado.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glicerol
Lecitina de huevo
todo-rac- α -Tocoferol
Agua para preparaciones inyectables
Hidróxido sódico para ajuste de pH
Oleato sódico

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Período de validez

2 años

Período de validez después de la primera apertura del envase

Se ha demostrado la estabilidad física y química durante 24 horas a 25°C. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debería utilizarse inmediatamente. Si no es utilizado inmediatamente, el tiempo de conservación hasta su utilización y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas, conservándose entre 2-8°C.

Cuando se utilice en recién nacidos y niños menores de 2 años, la solución (en las bolsas y equipos de administración) se debe proteger de la exposición a la luz hasta que finalice la administración (ver las secciones 4.2, 4.4 y 6.6).

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

Período de validez después de mezclar

Desde un punto de vista microbiológico, si se realizan adiciones a Smoflipid, el producto debería utilizarse inmediatamente. Si la mezcla no es utilizada inmediatamente, el tiempo de conservación hasta su utilización y las condiciones previas a su uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser superiores a 24 horas, conservándose entre 2-8 °C, a no ser que las adiciones hayan sido realizadas bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Fascos de vidrio

Fascos de vidrio (tipo II, incoloro) con tapón de caucho butilo.



Bolsa de perfusión.

El envase consta de una bolsa interna (envase primario) con una sobrebolsa. Entre la bolsa interna y la sobrebolsa se coloca un absorbente de oxígeno y un indicador de integridad (OxalertTM).

- La bolsa interna está formada por un film de polímero multicapa, Biofina
- El film de la bolsa interna de biofina consta de un copolímero de poli(propileno/etileno), elastómeros termoplásticos (SEBS y SIS). La perfusión y los puertos de adición están compuestos de polipropileno y un elastómero termoplástico (SEBS) equipado con tapones de poliisopreno sintético.
- La sobrebolsa consta de polietileno tereftalato y poliolefina, o polietileno tereftalato, poliolefina y copolímero etilen-vinil alcohol (EVOH).
- El absorbente de oxígeno consta de polvo de hierro en un sobrecito de polímero.
- El indicador de integridad consta de una solución sensible al oxígeno dentro de un sobrecito de polímero.

La sobrebolsa, el absorbente de oxígeno y el indicador de integridad deben desecharse después de la apertura de la sobrebolsa. El indicador de integridad (OxalertTM) reacciona con el oxígeno libre y cambia de color de transparente a negro en caso de que la sobrebolsa esté dañada.

Tamaños de envase:

<u>Frascos de vidrio</u>	<u>Bolsa de plástico</u>
100 ml	100 ml
10 x 100 ml	10 x 100 ml, 20 x 100 ml
250 ml	250 ml
10 x 250 ml	10 x 250 ml
500 ml	500 ml
10 x 500 ml	12 x 500 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Utilizar sólo si la emulsión es homogénea.

Cuando se utilice en recién nacidos y niños menores de 2 años, se debe proteger de la exposición a la luz hasta que finalice la administración. La exposición de SMOFlipid a la luz ambiental, en especial después de mezclarlo con oligoelementos o vitaminas, genera peróxidos y otros productos de degradación que pueden reducirse si se protege el producto de la exposición a la luz (ver las secciones 4.2, 4.4 y 6.3).

Para la bolsa Excel: El indicador de integridad (Oxalert) deberá ser inspeccionado antes de retirar la sobrebolsa. Si el indicador es negro, es que el oxígeno ha penetrado en la sobrebolsa y el producto debe desecharse.

Inspeccionar la emulsión visualmente por si aparece separación de fases antes de la administración.

Asegurar que la emulsión final para perfusión no muestre ninguna señal de separación de fases.

Para un solo uso. Cualquier resto de emulsión sobrante debe desecharse.

Aditivos

SmoFlipid puede mezclarse asepticamente con aminoácidos, glucosa y soluciones de electrolitos para formar mezclas de Nutrición Parenteral Total (NPT) "Todo-En-Uno".



La compatibilidad de los diferentes aditivos y el tiempo de almacenamiento de las diferentes mezclas, están disponibles por parte del titular de la autorización de comercialización a petición de los interesados.

Las adiciones deben realizarse asépticamente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Titular:
Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Suecia

Representante Local:
Fresenius Kabi España S.A.U
C/Marina 16-18
08005 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.581

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

6-Febrero- 2004/ 1-October-2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

October 2019

9.5 TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Tabla 34. ESTADÍSTICA. Descripción de la población y de las subpoblaciones por EG

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Sexo	< 27	64	0,3594	0,48361	0,06045	0,2386	0,4802	0	1
	27-29	94	0,6064	0,49117	0,05066	0,5058	0,707	0	1
	> 29	22	0,5909	0,50324	0,10729	0,3678	0,814	0	1
	Total	180	0,5167	0,50112	0,03735	0,443	0,5904	0	1
Peso nacer (g)	< 27	64	776,3281	163,54428	20,44304	735,476	817,1803	480	1220
	27-29	94	957,766	202,17316	20,85257	916,3569	999,175	380	1235
	> 29	22	1025,9091	207,61478	44,26362	933,8579	1117,9603	470	1250
	Total	180	901,5833	211,83365	15,78915	870,4265	932,7401	380	1250
Edad madre (años)	< 27	64	33,3281	6,76136	0,84517	31,6392	35,0171	20	48
	27-29	94	33,2979	6,43383	0,6636	31,9801	34,6156	17	48
	> 29	22	35,3636	5,93252	1,26482	32,7333	37,994	24	48
	Total	180	33,5611	6,49466	0,48408	32,6059	34,5164	17	48
Corticoides antenatales	< 27	64	1,8594	0,35038	0,0438	1,7719	1,9469	1	2
	27-29	94	1,7766	0,4437	0,04576	1,6857	1,8675	0	2
	> 29	22	1,8636	0,35125	0,07489	1,7079	2,0194	1	2
	Total	180	1,8167	0,40216	0,02998	1,7575	1,8758	0	2

Tabla 34. ESTADÍSTICA. Descripción de la población y de las subpoblaciones por EG (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Cesárea	< 27	64	0,5938	0,49501	0,06188	0,4701	0,7174	0	1
	27-29	94	0,7447	0,43838	0,04522	0,6549	0,8345	0	1
	> 29	22	0,9091	0,29424	0,06273	0,7786	1,0396	0	1
	Total	180	0,7111	0,45451	0,03388	0,6443	0,778	0	1
Gemelaridad	< 27	64	0,25	0,43644	0,05455	0,141	0,359	0	1
	27-29	94	0,3298	0,47266	0,04875	0,233	0,4266	0	1
	> 29	22	0,4545	0,50965	0,10866	0,2286	0,6805	0	1
	Total	180	0,3167	0,46647	0,03477	0,2481	0,3853	0	1
APGAR_1	< 27	64	4,125	1,88982	0,23623	3,6529	4,5971	1	8
	27-29	94	5,7128	1,83527	0,18929	5,3369	6,0887	1	9
	> 29	22	5,8182	2,4031	0,51234	4,7527	6,8837	1	9
	Total	180	5,1611	2,0691	0,15422	4,8568	5,4654	1	9
APGAR_5	< 27	64	6,2656	1,74794	0,21849	5,829	6,7022	1	8
	27-29	94	7,7553	1,34153	0,13837	7,4805	8,0301	3	10
	> 29	22	7,5909	2,01563	0,42973	6,6972	8,4846	2	10
	Total	180	7,2056	1,72623	0,12867	6,9517	7,4595	1	10

Tabla 34. ESTADÍSTICA. Descripción de la población y de las subpoblaciones por EG (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
CRIB	< 27	64	12,1719	2,04361	0,25545	11,6614	12,6824	8	17
	27-29	93	8,6022	1,66903	0,17307	8,2584	8,9459	5	12
	> 29	22	6,3636	2,03646	0,43418	5,4607	7,2666	3	11
	Total	179	9,6034	2,75685	0,20606	9,1967	10,01	3	17
RCIU	< 27	64	0,0781	0,27049	0,03381	0,0106	0,1457	0	1
	27-29	94	0,2553	0,43838	0,04522	0,1655	0,3451	0	1
	> 29	22	0,5455	0,50965	0,10866	0,3195	0,7714	0	1
	Total	180	0,2278	0,42057	0,03135	0,1659	0,2896	0	1
Hemoglobina inicio (g/dL)	< 27	63	13,7444	1,81968	0,22926	13,2862	14,2027	6,3	17,4
	27-29	94	14,8207	1,76261	0,1818	14,4597	15,1818	10,5	19,3
	> 29	22	15,8045	2,17156	0,46298	14,8417	16,7674	9,9	19,2
	Total	179	14,5628	1,94824	0,14562	14,2755	14,8502	6,3	19,3
Leucocitos (celx10 ⁶ /mL)	< 27	63	12,2992	9,07832	1,14376	10,0129	14,5856	2,72	43,72
	27-29	94	10,166	9,72433	1,00299	8,1742	12,1577	2,39	58,82
	> 29	22	6,5273	2,60045	0,55442	5,3743	7,6802	3,55	13,73
	Total	179	10,4696	9,05898	0,6771	9,1334	11,8057	2,39	58,82

Tabla 34. ESTADÍSTICA. Descripción de la población y de las subpoblaciones por EG (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Plaquetas (celx10 ⁶ /mL)	< 27	63	219,6905	86,97239	10,95749	197,7868	241,5942	36	408
	27-29	94	220,734	70,27491	7,2483	206,3403	235,1277	75	403
	> 29	22	209,3182	88,51763	18,87202	170,0717	248,5647	75	427
	Total	179	218,9637	78,43927	5,86283	207,3941	230,5333	36	427
ROP	< 27	64	0,6719	0,47324	0,05916	0,5537	0,7901	0	1
	27-29	94	0,2872	0,4549	0,04692	0,1941	0,3804	0	1
	> 29	22	0,1364	0,35125	0,07489	-0,0194	0,2921	0	1
	Total	180	0,4056	0,49237	0,0367	0,3331	0,478	0	1
Estadio ROP	< 27	64	1,5469	1,16741	0,14593	1,2553	1,8385	0	3
	27-29	94	0,5213	0,85167	0,08784	0,3468	0,6957	0	2
	> 29	22	0,2727	0,7025	0,14977	-0,0387	0,5842	0	2
	Total	180	0,8556	1,08891	0,08116	0,6954	1,0157	0	3
ROP Tratamiento	< 27	64	0,2031	0,40551	0,05069	0,1018	0,3044	0	1
	27-29	94	0	0	0	0	0	0	0
	> 29	22	0	0	0	0	0	0	0
	Total	180	0,0722	0,25958	0,01935	0,034	0,1104	0	1

Tabla 34. ESTADÍSTICA. Descripción de la población y de las subpoblaciones por EG (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Peso_7	< 27	64	801,375	154,82253	19,35282	762,7015	840,0485	525	1280
	27-29	94	990,8511	197,63608	20,38461	950,3713	1031,3309	440	1350
	> 29	22	1082,7727	191,08112	40,73863	998,0521	1167,4933	535	1370
	Total	180	934,7167	209,09246	15,58483	903,963	965,4703	440	1370
Peso_14	< 27	64	875,5313	174,42185	21,80273	831,962	919,1005	515	1390
	27-29	94	1092,3404	216,98905	22,38071	1047,8968	1136,7841	460	1575
	> 29	22	1205,6818	224,34718	47,83098	1106,2119	1305,1518	605	1570
	Total	180	1029,1056	235,45637	17,54988	994,4743	1063,7368	460	1575
Peso_21	< 27	64	969,3125	196,52318	24,5654	920,2225	1018,4025	640	1460
	27-29	93	1230,2581	249,96391	25,92005	1178,7786	1281,7375	500	1850
	> 29	22	1360,1818	250,94159	53,50093	1248,9206	1471,4431	775	1750
	Total	179	1152,9274	271,93392	20,3253	1112,8178	1193,0369	500	1850
Peso_28	< 27	64	1075,7813	221,45124	27,6814	1020,4644	1131,0981	650	1620
	27-29	93	1407,6129	298,44878	30,9477	1346,1481	1469,0777	510	2260
	> 29	22	1565,9091	290,7242	61,98261	1437,0092	1694,809	870	2030
	Total	179	1308,4246	325,82204	24,35308	1260,3667	1356,4825	510	2260

Tabla 34. ESTADÍSTICA. Descripción de la población y de las subpoblaciones por EG (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Peso_35	< 27	64	1216,9844	260,78444	32,59805	1151,8424	1282,1264	685	1910
	27-29	93	1623,7634	342,84666	35,55154	1553,155	1694,3719	645	2620
	> 29	22	1790,6818	339,55957	72,39434	1640,1295	1941,2341	1015	2360
	Total	179	1498,838	381,66793	28,5272	1442,543	1555,133	645	2620
Peso_42	< 27	61	1388,9344	322,80685	41,33118	1306,2598	1471,6091	760	2200
	27-29	90	1859,3778	387,63053	40,85985	1778,1901	1940,5654	700	2880
	> 29	19	1948,6842	358,63879	82,27738	1775,8258	2121,5426	1100	2490
	Total	170	1700,5529	430,38392	33,00894	1635,39	1765,7159	700	2880
Días NP	< 27	64	9,5781	3,38908	0,42363	8,7316	10,4247	5	20
	27-29	94	8,7447	3,70973	0,38263	7,9849	9,5045	5	30
	> 29	22	8,7273	3,0108	0,64191	7,3924	10,0622	6	19
	Total	180	9,0389	3,52384	0,26265	8,5206	9,5572	5	30
Oxígeno	< 27	64	0,9063	0,29378	0,03672	0,8329	0,9796	0	1
	27-29	94	0,734	0,44421	0,04582	0,6431	0,825	0	1
	> 29	22	0,5	0,51177	0,10911	0,2731	0,7269	0	1
	Total	180	0,7667	0,42413	0,03161	0,7043	0,829	0	1

Tabla 34. ESTADÍSTICA. Descripción de la población y de las subpoblaciones por EG (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Transfusiones	< 27	64	0,7031	0,46049	0,05756	0,5881	0,8182	0	1
	27-29	94	0,4255	0,49707	0,05127	0,3237	0,5273	0	1
	> 29	22	0,2273	0,42893	0,09145	0,0371	0,4175	0	1
	Total	180	0,5	0,50139	0,03737	0,4263	0,5737	0	1
Transfusiones (nº bolsas)	< 27	64	3,4375	4,06251	0,50781	2,4227	4,4523	0	17
	27-29	94	0,8298	1,30044	0,13413	0,5634	1,0961	0	7
	> 29	22	0,5909	1,56324	0,33328	-0,1022	1,284	0	7
	Total	180	1,7278	2,93282	0,2186	1,2964	2,1591	0	17
Glucemia	< 27	63	1,8095	0,71521	0,09011	1,6294	1,9896	0	3
	27-29	93	1,3333	0,86393	0,08959	1,1554	1,5113	0	3
	> 29	22	1,1364	0,94089	0,2006	0,7192	1,5535	0	3
	Total	178	1,4775	0,85836	0,06434	1,3506	1,6045	0	3
Sepsis	< 27	64	0,3906	0,49175	0,06147	0,2678	0,5135	0	1
	27-29	94	0,1064	0,30998	0,03197	0,0429	0,1699	0	1
	> 29	22	0,0909	0,29424	0,06273	-0,0396	0,2214	0	1
	Total	180	0,2056	0,40523	0,0302	0,146	0,2652	0	1

Tabla 34. ESTADÍSTICA. Descripción de la población y de las subpoblaciones por EG (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Sepsis nº	< 27	64	0,5625	0,81406	0,10176	0,3592	0,7658	0	3
	27-29	94	0,117	0,35489	0,0366	0,0443	0,1897	0	2
	> 29	22	0,0909	0,29424	0,06273	-0,0396	0,2214	0	1
	Total	180	0,2722	0,59636	0,04445	0,1845	0,3599	0	3
Enterocolitis	< 27	64	0,0469	0,21304	0,02663	-0,0063	0,1001	0	1
	27-29	94	0,0745	0,26394	0,02722	0,0204	0,1285	0	1
	> 29	22	0,0455	0,2132	0,04545	-0,0491	0,14	0	1
	Total	180	0,0611	0,2402	0,0179	0,0258	0,0964	0	1
Colestasis	< 27	64	0,1094	0,31458	0,03932	0,0308	0,188	0	1
	27-29	94	0,0638	0,24576	0,02535	0,0135	0,1142	0	1
	> 29	22	0,0455	0,2132	0,04545	-0,0491	0,14	0	1
	Total	180	0,0778	0,26857	0,02002	0,0383	0,1173	0	1
Displasia broncopulmonar	< 27	64	0,7969	0,40551	0,05069	0,6956	0,8982	0	1
	27-29	94	0,5319	0,50166	0,05174	0,4292	0,6347	0	1
	> 29	22	0,2273	0,42893	0,09145	0,0371	0,4175	0	1
	Total	180	0,5889	0,49341	0,03678	0,5163	0,6615	0	1

Tabla 34. ESTADÍSTICA. Descripción de la población y de las subpoblaciones por EG (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Hemorragia intraventricular	< 27	64	0,1875	0,3934	0,04917	0,0892	0,2858	0	1
	27-29	94	0,0638	0,24576	0,02535	0,0135	0,1142	0	1
	> 29	22	0,1818	0,39477	0,08417	0,0068	0,3568	0	1
	Total	180	0,1222	0,32846	0,02448	0,0739	0,1705	0	1
Membrana hialina	< 27	64	0,9844	0,125	0,01563	0,9532	1,0156	0	1
	27-29	94	0,9574	0,20293	0,02093	0,9159	0,999	0	1
	> 29	22	0,5455	0,50965	0,10866	0,3195	0,7714	0	1
	Total	180	0,9167	0,27716	0,02066	0,8759	0,9574	0	1
Membrana hialina surfactante	< 27	64	0,7969	0,40551	0,05069	0,6956	0,8982	0	1
	27-29	94	0,5	0,50268	0,05185	0,397	0,603	0	1
	> 29	22	0,2273	0,42893	0,09145	0,0371	0,4175	0	1
	Total	180	0,5722	0,49614	0,03698	0,4992	0,6452	0	1
DAP	< 27	64	0,7656	0,42696	0,05337	0,659	0,8723	0	1
	27-29	94	0,3298	0,47266	0,04875	0,233	0,4266	0	1
	> 29	22	0,1818	0,39477	0,08417	0,0068	0,3568	0	1
	Total	180	0,4667	0,50028	0,03729	0,3931	0,5402	0	1

Tabla 34. ESTADÍSTICA. Descripción de la población y de las subpoblaciones por EG (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
DAP Tratamiento	< 27	64	0,4219	0,49776	0,06222	0,2975	0,5462	0	1
	27-29	94	0,1277	0,3355	0,0346	0,0589	0,1964	0	1
	> 29	22	0,0455	0,2132	0,04545	-0,0491	0,14	0	1
	Total	180	0,2222	0,4169	0,03107	0,1609	0,2835	0	1
Días Ingreso	< 27	64	113,9531	39,38795	4,92349	104,1143	123,7919	37	277
	27-29	94	78,2766	22,11913	2,28141	73,7462	82,807	19	182
	> 29	22	64,2727	26,69079	5,6905	52,4387	76,1068	40	143
	Total	180	89,25	35,24057	2,62668	84,0668	94,4332	19	277
Exitus	< 27	64	0,0156	0,125	0,01563	-0,0156	0,0468	0	1
	27-29	94	0,0106	0,10314	0,01064	-0,0105	0,0318	0	1
	> 29	22	0	0	0	0	0	0	0
	Total	180	0,0111	0,10511	0,00783	-0,0043	0,0266	0	1

Tabla 35. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar las subpoblaciones según la EG

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Sexo	Inter-grupos	2,461	2	1,231	5,127	0,007
	Intra-grupos	42,489	177	0,24		
	Total	44,95	179			
Peso nacer (g)	Inter-grupos	1640848,971	2	820424,486	22,72	< 0,001
	Intra-grupos	6391506,779	177	36110,208		
	Total	8032355,75	179			
Edad madre (años)	Inter-grupos	81,468	2	40,734	0,965	0,383
	Intra-grupos	7468,86	177	42,197		
	Total	7550,328	179			
Corticoides antenatales	Inter-grupos	0,316	2	0,158	0,977	0,378
	Intra-grupos	28,634	177	0,162		
	Total	28,95	179			
Cesárea	Inter-grupos	1,85	2	0,925	4,66	0,011
	Intra-grupos	35,128	177	0,198		
	Total	36,978	179			
Gemelaridad	Inter-grupos	0,719	2	0,359	1,664	0,192
	Intra-grupos	38,231	177	0,216		
	Total	38,95	179			
APGAR_1	Inter-grupos	106,81	2	53,405	14,333	< 0,001
	Intra-grupos	659,517	177	3,726		
	Total	766,328	179			
APGAR_5	Inter-grupos	88,22	2	44,11	17,538	< 0,001
	Intra-grupos	445,175	177	2,515		
	Total	533,394	179			
CRIB	Inter-grupos	746,358	2	373,179	108,296	< 0,001
	Intra-grupos	606,48	176	3,446		
	Total	1352,838	178			
RCIU	Inter-grupos	3,725	2	1,862	11,8	< 0,001
	Intra-grupos	27,936	177	0,158		
	Total	31,661	179			
Hemoglobina inicio (g/dL)	Inter-grupos	82,368	2	41,184	12,218	< 0,001
	Intra-grupos	593,257	176	3,371		
	Total	675,625	178			
Leucocitos (celx10 ⁶ /mL)	Inter-grupos	561,479	2	280,74	3,518	0,032
	Intra-grupos	14046,115	176	79,807		
	Total	14607,594	178			
Plaquetas (celx10 ⁶ /mL)	Inter-grupos	2374,676	2	1187,338	0,191	0,826
	Intra-grupos	1092809,338	176	6209,144		
	Total	1095184,014	178			

Tabla 35. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar las subpoblaciones según la EG (continuación)

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
ROP	Inter-grupos	7,449	2	3,725	18,341	< 0,001
	Intra-grupos	35,945	177	0,203		
	Total	43,394	179			
Estadio ROP	Inter-grupos	48,564	2	24,282	26,258	< 0,001
	Intra-grupos	163,68	177	0,925		
	Total	212,244	179			
ROP Tratamiento	Inter-grupos	1,702	2	0,851	14,538	< 0,001
	Intra-grupos	10,359	177	0,059		
	Total	12,061	179			
Peso_7	Inter-grupos	1916373,771	2	958186,886	28,7	< 0,001
	Intra-grupos	5909444,779	177	33386,694		
	Total	7825818,55	179			
Peso_14	Inter-grupos	2571259,178	2	1285629,589	30,95	< 0,001
	Intra-grupos	7352447,817	177	41539,253		
	Total	9923706,994	179			
Peso_21	Inter-grupos	3658863,227	2	1829431,613	33,879	< 0,001
	Intra-grupos	9503890,829	176	53999,38		
	Total	13162754,06	178			
Peso_28	Inter-grupos	5837392,912	2	2918696,456	39,336	< 0,001
	Intra-grupos	13059086,82	176	74199,357		
	Total	18896479,73	178			
Peso_35	Inter-grupos	8409447,749	2	4204723,874	42,24	< 0,001
	Intra-grupos	17519884,55	176	99544,799		
	Total	25929332,3	178			
Peso_42	Inter-grupos	9363565,025	2	4681782,513	35,636	< 0,001
	Intra-grupos	21940359	167	131379,395		
	Total	31303924,02	169			
Días NP	Inter-grupos	28,882	2	14,441	1,165	0,314
	Intra-grupos	2193,845	177	12,395		
	Total	2222,728	179			
Oxígeno	Inter-grupos	2,911	2	1,456	8,797	< 0,001
	Intra-grupos	29,289	177	0,165		
	Total	32,2	179			
Transfusiones	Inter-grupos	4,798	2	2,399	10,563	< 0,001
	Intra-grupos	40,202	177	0,227		
	Total	45	179			
Transfusiones (nº bolsas)	Inter-grupos	291,316	2	145,658	20,653	< 0,001
	Intra-grupos	1248,345	177	7,053		
	Total	1539,661	179			

Tabla 35. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar las subpoblaciones según la EG (continuación)

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Glucemia	Inter-grupos	11,438	2	5,719	8,412	< 0,001
	Intra-grupos	118,972	175	0,68		
	Total	130,41	177			
Sepsis	Inter-grupos	3,406	2	1,703	11,598	< 0,001
	Intra-grupos	25,989	177	0,147		
	Total	29,394	179			
Sepsis nº	Inter-grupos	8,38	2	4,19	13,416	< 0,001
	Intra-grupos	55,281	177	0,312		
	Total	63,661	179			
Enterocolitis	Inter-grupos	0,035	2	0,018	0,302	0,74
	Intra-grupos	10,293	177	0,058		
	Total	10,328	179			
Colestasis	Inter-grupos	0,105	2	0,053	0,727	0,485
	Intra-grupos	12,806	177	0,072		
	Total	12,911	179			
Displasia broncopulmonar	Inter-grupos	5,951	2	2,975	13,996	< 0,001
	Intra-grupos	37,627	177	0,213		
	Total	43,578	179			
Hemorragia intraventricular	Inter-grupos	0,671	2	0,336	3,188	0,044
	Intra-grupos	18,64	177	0,105		
	Total	19,311	179			
Membrana hialina	Inter-grupos	3,481	2	1,741	30,003	< 0,001
	Intra-grupos	10,269	177	0,058		
	Total	13,75	179			
Membrana hialina surfactante	Inter-grupos	6,338	2	3,169	14,869	< 0,001
	Intra-grupos	37,723	177	0,213		
	Total	44,061	179			
DAP	Inter-grupos	9,266	2	4,633	23,079	< 0,001
	Intra-grupos	35,534	177	0,201		
	Total	44,8	179			
DAP Tratamiento	Inter-grupos	4,079	2	2,04	13,355	< 0,001
	Intra-grupos	27,032	177	0,153		
	Total	31,111	179			
Días Ingreso	Inter-grupos	64099,718	2	32049,859	35,859	< 0,001
	Intra-grupos	158200,032	177	893,785		
	Total	222299,75	179			
Exitus	Inter-grupos	0,004	2	0,002	0,181	0,834
	Intra-grupos	1,974	177	0,011		
	Total	1,978	179			

Tabla 36. ESTADÍSTICA. Descripción de las poblaciones según el tipo de lípidos

Lípidos	Sexo	Edad gestacional (semanas)	Peso nacer (g)	Edad madre (años)	Corticoides antenatales	Cesárea	Gemelaridad	APGAR_1	
Clinoleic®	Media	0,5333	27,4222	918,8778	33,2	1,7333	0,6889	0,3	5,5222
	N	90	90	90	90	90	90	90	90
	Desv. típ.	0,50168	1,70246	194,766	6,15201	0,46928	0,46554	0,46082	1,99566
SMOFIipid®	Media	0,5	26,8667	884,2889	33,9222	1,9	0,7333	0,3333	4,8
	N	90	90	90	90	90	90	90	90
	Desv. típ.	0,5028	1,90328	227,40378	6,83551	0,30168	0,44469	0,47405	2,08903
Total	Media	0,5167	27,1444	901,5833	33,5611	1,8167	0,7111	0,3167	5,1611
	N	180	180	180	180	180	180	180	180
	Desv. típ.	0,50112	1,82203	211,83365	6,49466	0,40216	0,45451	0,46647	2,0691

Tabla 36. ESTADÍSTICA. Descripción de las poblaciones según el tipo de lípidos (continuación)

Lípidos		APGAR_5	CRIB	RCIU	Hemoglobina inicio (g/dL)	Leucocitos (celx10 ⁶ /mL)	Plaquetas (celx10 ⁶ /mL)	ROP	Estadio ROP
Clinoleic®	Media	7,5556	9,3371	0,2556	14,7483	10,4774	220,8667	0,4	0,8111
	N	90	89	90	90	90	90	90	90
	Desv. típ.	1,60834	2,63259	0,43862	1,98345	10,24446	76,43712	0,49264	1,04821
SMOFlipid®	Media	6,8556	9,8667	0,2	14,3753	10,4616	217,0393	0,4111	0,9
	N	90	90	90	89	89	89	90	90
	Desv. típ.	1,77727	2,86474	0,40224	1,90474	7,73652	80,80097	0,49479	1,13226
Total	Media	7,2056	9,6034	0,2278	14,5628	10,4696	218,9637	0,4056	0,8556
	N	180	179	180	179	179	179	180	180
	Desv. típ.	1,72623	2,75685	0,42057	1,94824	9,05898	78,43927	0,49237	1,08891

Tabla 36. ESTADÍSTICA. Descripción de las poblaciones según el tipo de lípidos (continuación)

Lípidos		ROP Tratamiento	Peso_7	Peso_14	Peso_21	Peso_28	Peso_35	Peso_42	Días NP
Clinoleic®	Media	0,0444	949,7222	1041,3333	1168,3596	1335,5955	1532,4944	1743,1977	8,8778
	N	90	90	90	89	89	89	86	90
	Desv. típ.	0,20723	191,5715	205,93961	243,41179	291,80799	340,52433	375,46905	2,68088
SMOFlipid®	Media	0,1	919,7111	1016,8778	1137,6667	1281,5556	1465,5556	1656,8929	9,2
	N	90	90	90	90	90	90	84	90
	Desv. típ.	0,30168	225,33422	262,2762	298,05851	355,88838	417,65292	478,50621	4,21127
Total	Media	0,0722	934,7167	1029,1056	1152,9274	1308,4246	1498,838	1700,5529	9,0389
	N	180	180	180	179	179	179	170	180
	Desv. típ.	0,25958	209,09246	235,45637	271,93392	325,82204	381,66793	430,38392	3,52384

Tabla 36. ESTADÍSTICA. Descripción de las poblaciones según el tipo de lípidos (continuación)

Lípidos		Oxígeno	Transfusiones	Transfusiones (nº bolsas)	Glucemia	Sepsis	Sepsis nº	Enterocolitis	Colestasis
Clinoleic®	Media	0,7778	0,4778	1,5889	1,4659	0,1889	0,2222	0,0444	0,0556
	N	90	90	90	88	90	90	90	90
	Desv. típ.	0,41807	0,5023	2,94479	0,87031	0,39361	0,51446	0,20723	0,23034
SMOFlipid®	Media	0,7556	0,5222	1,8667	1,4889	0,2222	0,3222	0,0778	0,1
	N	90	90	90	90	90	90	90	90
	Desv. típ.	0,43216	0,5023	2,93066	0,85123	0,41807	0,66751	0,26932	0,30168
Total	Media	0,7667	0,5	1,7278	1,4775	0,2056	0,2722	0,0611	0,0778
	N	180	180	180	178	180	180	180	180
	Desv. típ.	0,42413	0,50139	2,93282	0,85836	0,40523	0,59636	0,2402	0,26857

Tabla 36. ESTADÍSTICA. Descripción de las poblaciones según el tipo de lípidos (continuación)

Lípidos		Displasia broncopulmonar	Hemorragia intraventricular	Membrana hialina	Membrana hialina surfactante	DAP	DAP Tratamiento	Días ingreso	Exitus
Clinoleic®	Media	0,6333	0,1222	0,9222	0,5222	0,4556	0,2667	85,4333	0,0111
	N	90	90	90	90	90	90	90	90
	Desv. típ.	0,48459	0,32938	0,26932	0,5023	0,50081	0,44469	34,37926	0,10541
SMOFlipid®	Media	0,5444	0,1222	0,9111	0,6222	0,4778	0,1778	93,0667	0,0111
	N	90	90	90	90	90	90	90	90
	Desv. típ.	0,50081	0,32938	0,28618	0,48755	0,5023	0,38447	35,86579	0,10541
Total	Media	0,5889	0,1222	0,9167	0,5722	0,4667	0,2222	89,25	0,0111
	N	180	180	180	180	180	180	180	180
	Desv. típ.	0,49341	0,32846	0,27716	0,49614	0,50028	0,4169	35,24057	0,10511

Tabla 37. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar las poblaciones según el tipo de lípidos

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Sexo * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,05	1	0,05	0,198	0,657
	Intra-grupos		44,9	178	0,252		
	Total		44,95	179			
Edad gestacional (semanas) * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		13,889	1	13,889	4,26	0,04
	Intra-grupos		580,356	178	3,26		
	Total		594,244	179			
Peso nacer (g) * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		53837,606	1	53837,606	1,201	0,275
	Intra-grupos		7978518,144	178	44823,136		
	Total		8032355,75	179			
Edad madre (años) * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		23,472	1	23,472	0,555	0,457
	Intra-grupos		7526,856	178	42,286		
	Total		7550,328	179			
Corticoides antenatales * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		1,25	1	1,25	8,032	0,005
	Intra-grupos		27,7	178	0,156		
	Total		28,95	179			
Cesárea * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,089	1	0,089	0,429	0,513
	Intra-grupos		36,889	178	0,207		
	Total		36,978	179			
Gemelaridad * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,05	1	0,05	0,229	0,633
	Intra-grupos		38,9	178	0,219		
	Total		38,95	179			
APGAR_1 * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		23,472	1	23,472	5,624	0,019
	Intra-grupos		742,856	178	4,173		
	Total		766,328	179			
APGAR_5 * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		22,05	1	22,05	7,676	0,006
	Intra-grupos		511,344	178	2,873		
	Total		533,394	179			
CRIB * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		12,55	1	12,55	1,657	0,2
	Intra-grupos		1340,288	177	7,572		
	Total		1352,838	178			

Tabla 37. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar las poblaciones según el tipo de lípidos (continuación)

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
RCIU * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,139	1	0,139	0,784	0,377
	Intra-grupos		31,522	178	0,177		
	Total		31,661	179			
Hemoglobina inicio (g/dL) * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		6,228	1	6,228	1,647	0,201
	Intra-grupos		669,398	177	3,782		
	Total		675,625	178			
Leucocitos (celx10 ⁶ /mL) * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,011	1	0,011	0	0,991
	Intra-grupos		14607,583	177	82,529		
	Total		14607,594	178			
Plaquetas (celx10 ⁹ /mL) * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		655,502	1	655,502	0,106	0,745
	Intra-grupos		1094528,512	177	6183,777		
	Total		1095184,014	178			
ROP * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,006	1	0,006	0,023	0,88
	Intra-grupos		43,389	178	0,244		
	Total		43,394	179			
Estadio ROP * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,356	1	0,356	0,299	0,585
	Intra-grupos		211,889	178	1,19		
	Total		212,244	179			
ROP Tratamiento * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,139	1	0,139	2,074	0,152
	Intra-grupos		11,922	178	0,067		
	Total		12,061	179			
Peso_7 * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		40530,006	1	40530,006	0,927	0,337
	Intra-grupos		7785288,544	178	43737,576		
	Total		7825818,55	179			
Peso_14 * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		26913,339	1	26913,339	0,484	0,487
	Intra-grupos		9896793,656	178	55599,964		
	Total		9923706,994	179			
Peso_21 * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		42155,561	1	42155,561	0,569	0,452
	Intra-grupos		13120598,49	177	74127,675		
	Total		13162754,06	178			

Tabla 37. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar las poblaciones según el tipo de lípidos (continuación)

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Peso_28 * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		130680,071	1	130680,07	1,233	0,268
	Intra-grupos		18765799,66	177	106021,47		
	Total		18896479,73	178			
Peso_35 * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		200509,832	1	200509,83	1,379	0,242
	Intra-grupos		25728822,47	177	145360,58		
	Total		25929332,3	178			
Peso_42 * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		316518,348	1	316518,35	1,716	0,192
	Intra-grupos		30987405,68	168	184448,84		
	Total		31303924,02	169			
Días NP * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		4,672	1	4,672	0,375	0,541
	Intra-grupos		2218,056	178	12,461		
	Total		2222,728	179			
Oxígeno * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,022	1	0,022	0,123	0,726
	Intra-grupos		32,178	178	0,181		
	Total		32,2	179			
Transfusiones * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,089	1	0,089	0,352	0,554
	Intra-grupos		44,911	178	0,252		
	Total		45	179			
Transfusiones (nº bolsas) * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		3,472	1	3,472	0,402	0,527
	Intra-grupos		1536,189	178	8,63		
	Total		1539,661	179			
Glucemia * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,023	1	0,023	0,032	0,859
	Intra-grupos		130,387	176	0,741		
	Total		130,41	177			
Sepsis * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,05	1	0,05	0,303	0,583
	Intra-grupos		29,344	178	0,165		
	Total		29,394	179			
Sepsis nº * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,45	1	0,45	1,267	0,262
	Intra-grupos		63,211	178	0,355		
	Total		63,661	179			

Tabla 37. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar las poblaciones según el tipo de lípidos (continuación)

			Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Enterocolitis * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,05	1	0,05	0,866	0,353
	Intra-grupos		10,278	178	0,058		
	Total		10,328	179			
Colestasis * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,089	1	0,089	1,234	0,268
	Intra-grupos		12,822	178	0,072		
	Total		12,911	179			
Displasia broncopulmonar * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,356	1	0,356	1,464	0,228
	Intra-grupos		43,222	178	0,243		
	Total		43,578	179			
Hemorragia intraventricular * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0	1	0	0	1
	Intra-grupos		19,311	178	0,108		
	Total		19,311	179			
Membrana hialina * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,006	1	0,006	0,072	0,789
	Intra-grupos		13,744	178	0,077		
	Total		13,75	179			
Membrana hialina surfactante * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,45	1	0,45	1,837	0,177
	Intra-grupos		43,611	178	0,245		
	Total		44,061	179			
DAP * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,022	1	0,022	0,088	0,767
	Intra-grupos		44,778	178	0,252		
	Total		44,8	179			
DAP Tratamiento * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0,356	1	0,356	2,058	0,153
	Intra-grupos		30,756	178	0,173		
	Total		31,111	179			
Días ingreso * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		2622,05	1	2622,05	2,125	0,147
	Intra-grupos		219677,7	178	1234,144		
	Total		222299,75	179			
Exitus * Lípidos	Inter-grupos (Combinadas)		0	1	0	0	1
	Intra-grupos		1,978	178	0,011		
	Total		1,978	179			

Tabla 38. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG <27 semanas según el tipo de lípidos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Sexo	Clinoleic®	21	0,2857	0,46291	0,10102	0,075	0,4964	0	1
	SMOFlipid®	43	0,3953	0,49471	0,07544	0,2431	0,5476	0	1
	Total	64	0,3594	0,48361	0,06045	0,2386	0,4802	0	1
Peso nacer (g)	Clinoleic®	21	771,619	123,68123	26,98946	715,32	827,9181	550	1040
	SMOFlipid®	43	778,6279	181,16094	27,62678	722,8748	834,381	480	1220
	Total	64	776,3281	163,54428	20,44304	735,476	817,1803	480	1220
Edad madre (años)	Clinoleic®	21	32	5,35724	1,16905	29,5614	34,4386	21	43
	SMOFlipid®	43	33,9767	7,32084	1,11642	31,7237	36,2298	20	48
	Total	64	33,3281	6,76136	0,84517	31,6392	35,0171	20	48
Corticoides antenatales	Clinoleic®	21	1,7143	0,46291	0,10102	1,5036	1,925	1	2
	SMOFlipid®	43	1,9302	0,25777	0,03931	1,8509	2,0096	1	2
	Total	64	1,8594	0,35038	0,0438	1,7719	1,9469	1	2
Cesárea	Clinoleic®	21	0,4286	0,50709	0,11066	0,1977	0,6594	0	1
	SMOFlipid®	43	0,6744	0,47414	0,07231	0,5285	0,8203	0	1
	Total	64	0,5938	0,49501	0,06188	0,4701	0,7174	0	1

Tabla 38. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG <27 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Gemelaridad	Clinoleic®	21	0,0952	0,30079	0,06564	-0,0417	0,2322	0	1
	SMOFlipid®	43	0,3256	0,47414	0,07231	0,1797	0,4715	0	1
	Total	64	0,25	0,43644	0,05455	0,141	0,359	0	1
APGAR_1	Clinoleic®	21	4,4762	1,6006	0,34928	3,7476	5,2048	1	8
	SMOFlipid®	43	3,9535	2,01132	0,30672	3,3345	4,5725	1	7
	Total	64	4,125	1,88982	0,23623	3,6529	4,5971	1	8
APGAR_5	Clinoleic®	21	6,8095	1,20909	0,26385	6,2592	7,3599	3	8
	SMOFlipid®	43	6	1,91485	0,29201	5,4107	6,5893	1	8
	Total	64	6,2656	1,74794	0,21849	5,829	6,7022	1	8
CRIB	Clinoleic®	21	12,381	1,96153	0,42804	11,4881	13,2738	10	17
	SMOFlipid®	43	12,0698	2,09756	0,31988	11,4242	12,7153	8	16
	Total	64	12,1719	2,04361	0,25545	11,6614	12,6824	8	17
RCIU	Clinoleic®	21	0,0952	0,30079	0,06564	-0,0417	0,2322	0	1
	SMOFlipid®	43	0,0698	0,25777	0,03931	-0,0096	0,1491	0	1
	Total	64	0,0781	0,27049	0,03381	0,0106	0,1457	0	1

Tabla 38. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG <27 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Hemoglobina inicio (g/dL)	Clinoleic®	21	13,9238	1,77733	0,38785	13,1148	14,7328	10,3	17,2
	SMOFlipid®	42	13,6548	1,85514	0,28626	13,0767	14,2329	6,3	17,4
	Total	63	13,7444	1,81968	0,22926	13,2862	14,2027	6,3	17,4
Leucocitos (celx10 ⁶ /mL)	Clinoleic®	21	11,43	9,12562	1,99137	7,2761	15,5839	3,38	34,13
	SMOFlipid®	42	12,7338	9,13376	1,40937	9,8875	15,5801	2,72	43,72
	Total	63	12,2992	9,07832	1,14376	10,0129	14,5856	2,72	43,72
Plaquetas (celx10 ⁶ /mL)	Clinoleic®	21	211,1429	86,06584	18,78111	171,9662	250,3196	95	395
	SMOFlipid®	42	223,9643	88,14237	13,60066	196,4972	251,4314	36	408
	Total	63	219,6905	86,97239	10,95749	197,7868	241,5942	36	408
ROP	Clinoleic®	21	0,8095	0,40237	0,08781	0,6264	0,9927	0	1
	SMOFlipid®	43	0,6047	0,49471	0,07544	0,4524	0,7569	0	1
	Total	64	0,6719	0,47324	0,05916	0,5537	0,7901	0	1
Estadio ROP	Clinoleic®	21	1,8095	1,03049	0,22487	1,3405	2,2786	0	3
	SMOFlipid®	43	1,4186	1,21953	0,18598	1,0433	1,7939	0	3
	Total	64	1,5469	1,16741	0,14593	1,2553	1,8385	0	3

Tabla 38. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG <27 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
ROP Tratamiento	Clinoleic®	21	0,1905	0,40237	0,08781	0,0073	0,3736	0	1
	SMOFlipid®	43	0,2093	0,41163	0,06277	0,0826	0,336	0	1
	Total	64	0,2031	0,40551	0,05069	0,1018	0,3044	0	1
Peso_7	Clinoleic®	21	793,5714	110,36466	24,08354	743,334	843,8088	600	1065
	SMOFlipid®	43	805,186	173,521	26,4617	751,7842	858,5879	525	1280
	Total	64	801,375	154,82253	19,35282	762,7015	840,0485	525	1280
Peso_14	Clinoleic®	21	879,0476	159,00958	34,69874	806,6673	951,4279	515	1250
	SMOFlipid®	43	873,814	183,26279	27,94731	817,414	930,2139	535	1390
	Total	64	875,5313	174,42185	21,80273	831,962	919,1005	515	1390
Peso_21	Clinoleic®	21	966,4762	174,73054	38,12933	886,9398	1046,0126	660	1410
	SMOFlipid®	43	970,6977	208,2969	31,76498	906,5934	1034,802	640	1460
	Total	64	969,3125	196,52318	24,5654	920,2225	1018,4025	640	1460
Peso_28	Clinoleic®	21	1072,1429	188,05299	41,03653	986,5422	1157,7436	650	1620
	SMOFlipid®	43	1077,5581	238,14104	36,31617	1004,2691	1150,8471	750	1610
	Total	64	1075,7813	221,45124	27,6814	1020,4644	1131,0981	650	1620

Tabla 38. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG <27 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Peso_35	Clinoleic®	21	1209,619	235,74679	51,44417	1102,3084	1316,9297	685	1870
	SMOFlipid®	43	1220,5814	274,78608	41,90448	1136,0147	1305,1481	845	1910
	Total	64	1216,9844	260,78444	32,59805	1151,8424	1282,1264	685	1910
Peso_42	Clinoleic®	21	1390	273,12543	59,60085	1265,6748	1514,3252	760	2090
	SMOFlipid®	40	1388,375	349,36827	55,23997	1276,6416	1500,1084	830	2200
	Total	61	1388,9344	322,80685	41,33118	1306,2598	1471,6091	760	2200
Días NP	Clinoleic®	21	9,8571	3,41007	0,74414	8,3049	11,4094	5	17
	SMOFlipid®	43	9,4419	3,41078	0,52014	8,3922	10,4915	6	20
	Total	64	9,5781	3,38908	0,42363	8,7316	10,4247	5	20
Oxígeno	Clinoleic®	21	0,9048	0,30079	0,06564	0,7678	1,0417	0	1
	SMOFlipid®	43	0,907	0,2939	0,04482	0,8165	0,9974	0	1
	Total	64	0,9063	0,29378	0,03672	0,8329	0,9796	0	1
Transfusiones	Clinoleic®	21	0,8095	0,40237	0,08781	0,6264	0,9927	0	1
	SMOFlipid®	43	0,6512	0,48224	0,07354	0,5028	0,7996	0	1
	Total	64	0,7031	0,46049	0,05756	0,5881	0,8182	0	1

Tabla 38. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG <27 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Transfusiones (nº bolsas)	Clinoleic®	21	4,2857	4,85945	1,06042	2,0737	6,4977	0	17
	SMOFlipid®	43	3,0233	3,60217	0,54933	1,9147	4,1318	0	15
	Total	64	3,4375	4,06251	0,50781	2,4227	4,4523	0	17
Glucemia	Clinoleic®	20	1,8	0,69585	0,1556	1,4743	2,1257	0	3
	SMOFlipid®	43	1,814	0,73211	0,11165	1,5886	2,0393	0	3
	Total	63	1,8095	0,71521	0,09011	1,6294	1,9896	0	3
Sepsis	Clinoleic®	21	0,4286	0,50709	0,11066	0,1977	0,6594	0	1
	SMOFlipid®	43	0,3721	0,48908	0,07458	0,2216	0,5226	0	1
	Total	64	0,3906	0,49175	0,06147	0,2678	0,5135	0	1
Sepsis nº	Clinoleic®	21	0,5714	0,81064	0,1769	0,2024	0,9404	0	3
	SMOFlipid®	43	0,5581	0,82527	0,12585	0,3042	0,8121	0	3
	Total	64	0,5625	0,81406	0,10176	0,3592	0,7658	0	3
Enterocolitis	Clinoleic®	21	0,0476	0,21822	0,04762	-0,0517	0,147	0	1
	SMOFlipid®	43	0,0465	0,21308	0,03249	-0,0191	0,1121	0	1
	Total	64	0,0469	0,21304	0,02663	-0,0063	0,1001	0	1

Tabla 38. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG <27 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Colestasis	Clinoleic®	21	0,0476	0,21822	0,04762	-0,0517	0,147	0	1
	SMOFlipid®	43	0,1395	0,3506	0,05347	0,0316	0,2474	0	1
	Total	64	0,1094	0,31458	0,03932	0,0308	0,188	0	1
Displasia broncopulmonar	Clinoleic®	21	0,8571	0,35857	0,07825	0,6939	1,0204	0	1
	SMOFlipid®	43	0,7674	0,42746	0,06519	0,6359	0,899	0	1
	Total	64	0,7969	0,40551	0,05069	0,6956	0,8982	0	1
Hemorragia intraventricular	Clinoleic®	21	0,1905	0,40237	0,08781	0,0073	0,3736	0	1
	SMOFlipid®	43	0,186	0,39375	0,06005	0,0649	0,3072	0	1
	Total	64	0,1875	0,3934	0,04917	0,0892	0,2858	0	1
Membrana hialina	Clinoleic®	21	1	0	0	1	1	1	1
	SMOFlipid®	43	0,9767	0,1525	0,02326	0,9298	1,0237	0	1
	Total	64	0,9844	0,125	0,01563	0,9532	1,0156	0	1
Membrana hialina surfactante	Clinoleic®	21	0,7143	0,46291	0,10102	0,5036	0,925	0	1
	SMOFlipid®	43	0,8372	0,37354	0,05696	0,7222	0,9522	0	1
	Total	64	0,7969	0,40551	0,05069	0,6956	0,8982	0	1

Tabla 38. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG <27 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
DAP	Clinoleic®	21	0,8095	0,40237	0,08781	0,6264	0,9927	0	1
	SMOFlipid®	43	0,7442	0,44148	0,06733	0,6083	0,8801	0	1
	Total	64	0,7656	0,42696	0,05337	0,659	0,8723	0	1
DAP Tratamiento	Clinoleic®	21	0,619	0,49761	0,10859	0,3925	0,8456	0	1
	SMOFlipid®	43	0,3256	0,47414	0,07231	0,1797	0,4715	0	1
	Total	64	0,4219	0,49776	0,06222	0,2975	0,5462	0	1
Días ingreso	Clinoleic®	21	119,0952	44,89867	9,79769	98,6576	139,5329	70	277
	SMOFlipid®	43	111,4419	36,70818	5,59795	100,1447	122,739	37	207
	Total	64	113,9531	39,38795	4,92349	104,1143	123,7919	37	277
Exitus	Clinoleic®	21	0,0476	0,21822	0,04762	-0,0517	0,147	0	1
	SMOFlipid®	43	0	0	0	0	0	0	0
	Total	64	0,0156	0,125	0,01563	-0,0156	0,0468	0	1

Tabla 39. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar la subpoblación de EG <27 semanas según el tipo de lípidos

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Sexo	Inter-grupos	0,17	1	0,17	0,722	0,399
	Intra-grupos	14,565	62	0,235		
	Total	14,734	63			
Peso nacer (g)	Inter-grupos	693,11	1	693,11	0,026	0,874
	Intra-grupos	1684351	62	27166,952		
	Total	1685044,11	63			
Edad madre (años)	Inter-grupos	55,133	1	55,133	1,21	0,276
	Intra-grupos	2824,977	62	45,564		
	Total	2880,109	63			
Corticoides antenatales	Inter-grupos	0,658	1	0,658	5,765	0,019
	Intra-grupos	7,076	62	0,114		
	Total	7,734	63			
Cesárea	Inter-grupos	0,853	1	0,853	3,625	0,062
	Intra-grupos	14,585	62	0,235		
	Total	15,438	63			
Gemelaridad	Inter-grupos	0,749	1	0,749	4,125	0,047
	Intra-grupos	11,251	62	0,181		
	Total	12	63			
APGAR_1	Inter-grupos	3,855	1	3,855	1,081	0,303
	Intra-grupos	221,145	62	3,567		
	Total	225	63			
APGAR_5	Inter-grupos	9,246	1	9,246	3,129	0,082
	Intra-grupos	183,238	62	2,955		
	Total	192,484	63			
CRIB	Inter-grupos	1,366	1	1,366	0,324	0,571
	Intra-grupos	261,743	62	4,222		
	Total	263,109	63			
RCIU	Inter-grupos	0,009	1	0,009	0,123	0,727
	Intra-grupos	4,6	62	0,074		
	Total	4,609	63			
Hemoglobina inicio (g/dL)	Inter-grupos	1,013	1	1,013	0,303	0,584
	Intra-grupos	204,282	61	3,349		
	Total	205,296	62			
Leucocitos (celx10 ⁶ /mL)	Inter-grupos	23,799	1	23,799	0,285	0,595
	Intra-grupos	5085,984	61	83,377		
	Total	5109,783	62			
Plaquetas (celx10 ⁶ /mL)	Inter-grupos	2301,446	1	2301,446	0,301	0,585
	Intra-grupos	466678,768	61	7650,472		
	Total	468980,214	62			

Tabla 39. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar la subpoblación de EG <27 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
ROP	Inter-grupos	0,592	1	0,592	2,716	0,104
	Intra-grupos	13,517	62	0,218		
	Total	14,109	63			
Estadio ROP	Inter-grupos	2,156	1	2,156	1,597	0,211
	Intra-grupos	83,703	62	1,35		
	Total	85,859	63			
ROP Tratamiento	Inter-grupos	0,005	1	0,005	0,03	0,863
	Intra-grupos	10,354	62	0,167		
	Total	10,359	63			
Peso_7	Inter-grupos	1903,346	1	1903,346	0,078	0,781
	Intra-grupos	1508207,65	62	24325,93		
	Total	1510111	63			
Peso_14	Inter-grupos	386,473	1	386,473	0,013	0,911
	Intra-grupos	1916261,46	62	30907,443		
	Total	1916647,94	63			
Peso_21	Inter-grupos	251,442	1	251,442	0,006	0,936
	Intra-grupos	2432894,31	62	39240,231		
	Total	2433145,75	63			
Peso_28	Inter-grupos	413,761	1	413,761	0,008	0,928
	Intra-grupos	3089147,18	62	49824,954		
	Total	3089560,94	63			
Peso_35	Inter-grupos	1695,567	1	1695,567	0,025	0,876
	Intra-grupos	4282841,42	62	69078,087		
	Total	4284536,98	63			
Peso_42	Inter-grupos	36,363	1	36,363	0	0,985
	Intra-grupos	6252219,38	59	105969,82		
	Total	6252255,74	60			
Días NP	Inter-grupos	2,433	1	2,433	0,209	0,649
	Intra-grupos	721,176	62	11,632		
	Total	723,609	63			
Oxígeno	Inter-grupos	0	1	0	0,001	0,978
	Intra-grupos	5,437	62	0,088		
	Total	5,438	63			
Transfusiones	Inter-grupos	0,354	1	0,354	1,687	0,199
	Intra-grupos	13,006	62	0,21		
	Total	13,359	63			
Transfusiones (nº bolsas)	Inter-grupos	22,488	1	22,488	1,371	0,246
	Intra-grupos	1017,262	62	16,407		
	Total	1039,75	63			

Tabla 39. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar la subpoblación de EG <27 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Glucemia	Inter-grupos	0,003	1	0,003	0,005	0,943
	Intra-grupos	31,712	61	0,52		
	Total	31,714	62			
Sepsis	Inter-grupos	0,045	1	0,045	0,184	0,67
	Intra-grupos	15,189	62	0,245		
	Total	15,234	63			
Sepsis nº	Inter-grupos	0,002	1	0,002	0,004	0,952
	Intra-grupos	41,748	62	0,673		
	Total	41,75	63			
Enterocolitis	Inter-grupos	0	1	0	0	0,985
	Intra-grupos	2,859	62	0,046		
	Total	2,859	63			
Colestasis	Inter-grupos	0,119	1	0,119	1,209	0,276
	Intra-grupos	6,115	62	0,099		
	Total	6,234	63			
Displasia broncopulmonar	Inter-grupos	0,114	1	0,114	0,687	0,41
	Intra-grupos	10,246	62	0,165		
	Total	10,359	63			
Hemorragia intraventricular	Inter-grupos	0	1	0	0,002	0,967
	Intra-grupos	9,75	62	0,157		
	Total	9,75	63			
Membrana hialina	Inter-grupos	0,008	1	0,008	0,484	0,489
	Intra-grupos	0,977	62	0,016		
	Total	0,984	63			
Membrana hialina surfactante	Inter-grupos	0,213	1	0,213	1,303	0,258
	Intra-grupos	10,146	62	0,164		
	Total	10,359	63			
DAP	Inter-grupos	0,06	1	0,06	0,327	0,57
	Intra-grupos	11,424	62	0,184		
	Total	11,484	63			
DAP Tratamiento	Inter-grupos	1,215	1	1,215	5,234	0,026
	Intra-grupos	14,394	62	0,232		
	Total	15,609	63			
Días ingreso	Inter-grupos	826,445	1	826,445	0,529	0,47
	Intra-grupos	96912,414	62	1563,103		
	Total	97738,859	63			
Exitus	Inter-grupos	0,032	1	0,032	2,083	0,154
	Intra-grupos	0,952	62	0,015		
	Total	0,984	63			

Tabla 40. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG 27-29 semanas según el tipo de lípidos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Sexo	Clinoleic®	57	0,6316	0,48666	0,06446	0,5024	0,7607	0	1
	SMOFlipid®	37	0,5676	0,50225	0,08257	0,4001	0,735	0	1
	Total	94	0,6064	0,49117	0,05066	0,5058	0,707	0	1
Peso nacer (g)	Clinoleic®	57	947,7193	189,75094	25,13313	897,3716	998,067	520	1235
	SMOFlipid®	37	973,2432	221,75818	36,45682	899,3054	1047,1811	380	1205
	Total	94	957,766	202,17316	20,85257	916,3569	999,175	380	1235
Edad madre (años)	Clinoleic®	57	33,4035	6,76614	0,8962	31,6082	35,1988	17	48
	SMOFlipid®	37	33,1351	5,97291	0,98194	31,1437	35,1266	19	46
	Total	94	33,2979	6,43383	0,6636	31,9801	34,6156	17	48
Corticoides antenatales	Clinoleic®	57	1,7193	0,49115	0,06505	1,589	1,8496	0	2
	SMOFlipid®	37	1,8649	0,34658	0,05698	1,7493	1,9804	1	2
	Total	94	1,7766	0,4437	0,04576	1,6857	1,8675	0	2
Cesárea	Clinoleic®	57	0,7368	0,44426	0,05884	0,619	0,8547	0	1
	SMOFlipid®	37	0,7568	0,43496	0,07151	0,6117	0,9018	0	1
	Total	94	0,7447	0,43838	0,04522	0,6549	0,8345	0	1

Tabla 40. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG 27-29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Gemelaridad	Clinoleic®	57	0,3333	0,47559	0,06299	0,2071	0,4595	0	1
	SMOFlipid®	37	0,3243	0,47458	0,07802	0,1661	0,4826	0	1
	Total	94	0,3298	0,47266	0,04875	0,233	0,4266	0	1
APGAR_1	Clinoleic®	57	5,7193	1,89694	0,25126	5,216	6,2226	1	9
	SMOFlipid®	37	5,7027	1,7617	0,28962	5,1153	6,2901	1	8
	Total	94	5,7128	1,83527	0,18929	5,3369	6,0887	1	9
APGAR_5	Clinoleic®	57	7,7368	1,52978	0,20262	7,3309	8,1427	3	10
	SMOFlipid®	37	7,7838	1,00375	0,16501	7,4491	8,1184	6	9
	Total	94	7,7553	1,34153	0,13837	7,4805	8,0301	3	10
CRIB	Clinoleic®	56	8,8393	1,71387	0,22903	8,3803	9,2983	5	12
	SMOFlipid®	37	8,2432	1,55287	0,25529	7,7255	8,761	5	12
	Total	93	8,6022	1,66903	0,17307	8,2584	8,9459	5	12
RCIU	Clinoleic®	57	0,2456	0,43428	0,05752	0,1304	0,3608	0	1
	SMOFlipid®	37	0,2703	0,45023	0,07402	0,1202	0,4204	0	1
	Total	94	0,2553	0,43838	0,04522	0,1655	0,3451	0	1

Tabla 40. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG 27-29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Hemoglobina inicio (g/dL)	Clinoleic®	57	14,9096	1,9703	0,26097	14,3869	15,4324	10,5	19,3
	SMOFlipid®	37	14,6838	1,39832	0,22988	14,2176	15,15	11,4	17,3
	Total	94	14,8207	1,76261	0,1818	14,4597	15,1818	10,5	19,3
Leucocitos (celx10 ⁶ /mL)	Clinoleic®	57	10,8302	11,52497	1,52652	7,7722	13,8882	2,87	58,82
	SMOFlipid®	37	9,1427	5,99129	0,98496	7,1451	11,1403	2,39	26,96
	Total	94	10,166	9,72433	1,00299	8,1742	12,1577	2,39	58,82
Plaquetas (celx10 ⁶ /mL)	Clinoleic®	57	229,2807	73,85743	9,78266	209,6837	248,8777	99	403
	SMOFlipid®	37	207,5676	63,07691	10,36978	186,5367	228,5985	75	346
	Total	94	220,734	70,27491	7,2483	206,3403	235,1277	75	403
ROP	Clinoleic®	57	0,2982	0,46155	0,06113	0,1758	0,4207	0	1
	SMOFlipid®	37	0,2703	0,45023	0,07402	0,1202	0,4204	0	1
	Total	94	0,2872	0,4549	0,04692	0,1941	0,3804	0	1
Estadio ROP	Clinoleic®	57	0,5439	0,86747	0,1149	0,3137	0,774	0	2
	SMOFlipid®	37	0,4865	0,83738	0,13766	0,2073	0,7657	0	2
	Total	94	0,5213	0,85167	0,08784	0,3468	0,6957	0	2

Tabla 40. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG 27-29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
ROP Tratamiento	Clinoleic®	57	0	0	0	0	0	0	
	SMOFlipid®	37	0	0	0	0	0	0	
	Total	94	0	0	0	0	0	0	
Peso_7	Clinoleic®	57	977,1053	185,97222	24,63262	927,7602	1026,4503	550	1300
	SMOFlipid®	37	1012,027	215,27908	35,39166	940,2494	1083,8046	440	1350
	Total	94	990,8511	197,63608	20,38461	950,3713	1031,3309	440	1350
Peso_14	Clinoleic®	57	1068,7719	189,43356	25,09109	1018,5084	1119,0354	625	1465
	SMOFlipid®	37	1128,6486	252,14813	41,4529	1044,5783	1212,719	460	1575
	Total	94	1092,3404	216,98905	22,38071	1047,8968	1136,7841	460	1575
Peso_21	Clinoleic®	56	1203,7321	219,94962	29,392	1144,8292	1262,635	750	1685
	SMOFlipid®	37	1270,4054	288,12222	47,367	1174,3407	1366,4701	500	1850
	Total	93	1230,2581	249,96391	25,92005	1178,7786	1281,7375	500	1850
Peso_28	Clinoleic®	56	1386,0357	261,28403	34,91555	1316,0634	1456,008	778	1925
	SMOFlipid®	37	1440,2703	348,57835	57,30593	1324,0485	1556,4921	510	2260
	Total	93	1407,6129	298,44878	30,9477	1346,1481	1469,0777	510	2260

Tabla 40. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG 27-29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Peso_35	Clinoleic®	56	1597,5	292,5204	39,08968	1519,1625	1675,8375	865	2220
	SMOFlipid®	37	1663,5135	408,61192	67,17539	1527,2755	1799,7515	645	2620
	Total	93	1623,7634	342,84666	35,55154	1553,155	1694,3719	645	2620
Peso_42	Clinoleic®	55	1839,3636	334,96967	45,1673	1748,8086	1929,9186	990	2550
	SMOFlipid®	35	1890,8286	462,00353	78,09285	1732,1248	2049,5323	700	2880
	Total	90	1859,3778	387,63053	40,85985	1778,1901	1940,5654	700	2880
Días NP	Clinoleic®	57	8,5614	2,39059	0,31664	7,9271	9,1957	6	19
	SMOFlipid®	37	9,027	5,15044	0,84673	7,3098	10,7443	5	30
	Total	94	8,7447	3,70973	0,38263	7,9849	9,5045	5	30
Oxígeno	Clinoleic®	57	0,807	0,39815	0,05274	0,7014	0,9127	0	1
	SMOFlipid®	37	0,6216	0,49167	0,08083	0,4577	0,7856	0	1
	Total	94	0,734	0,44421	0,04582	0,6431	0,825	0	1
Transfusiones	Clinoleic®	57	0,4035	0,49496	0,06556	0,2722	0,5348	0	1
	SMOFlipid®	37	0,4595	0,50523	0,08306	0,291	0,6279	0	1
	Total	94	0,4255	0,49707	0,05127	0,3237	0,5273	0	1

Tabla 40. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG 27-29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Transfusiones (nº bolsas)	Clinoleic®	57	0,8421	1,2788	0,16938	0,5028	1,1814	0	4
	SMOFlipid®	37	0,8108	1,35068	0,22205	0,3605	1,2611	0	7
	Total	94	0,8298	1,30044	0,13413	0,5634	1,0961	0	7
Glucemia	Clinoleic®	56	1,3214	0,8966	0,11981	1,0813	1,5615	0	3
	SMOFlipid®	37	1,3514	0,82382	0,13544	1,0767	1,626	0	3
	Total	93	1,3333	0,86393	0,08959	1,1554	1,5113	0	3
Sepsis	Clinoleic®	57	0,1228	0,33113	0,04386	0,0349	0,2107	0	1
	SMOFlipid®	37	0,0811	0,27672	0,04549	-0,0112	0,1733	0	1
	Total	94	0,1064	0,30998	0,03197	0,0429	0,1699	0	1
Sepsis nº	Clinoleic®	57	0,1228	0,33113	0,04386	0,0349	0,2107	0	1
	SMOFlipid®	37	0,1081	0,39326	0,06465	-0,023	0,2392	0	2
	Total	94	0,117	0,35489	0,0366	0,0443	0,1897	0	2
Enterocolitis	Clinoleic®	57	0,0526	0,22528	0,02984	-0,0071	0,1124	0	1
	SMOFlipid®	37	0,1081	0,3148	0,05175	0,0031	0,2131	0	1
	Total	94	0,0745	0,26394	0,02722	0,0204	0,1285	0	1

Tabla 40. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG 27-29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Colestasis	Clinoleic®	57	0,0702	0,25771	0,03413	0,0018	0,1386	0	1
	SMOFlipid®	37	0,0541	0,22924	0,03769	-0,0224	0,1305	0	1
	Total	94	0,0638	0,24576	0,02535	0,0135	0,1142	0	1
Displasia broncopulmonar	Clinoleic®	57	0,6491	0,48149	0,06377	0,5214	0,7769	0	1
	SMOFlipid®	37	0,3514	0,48398	0,07957	0,19	0,5127	0	1
	Total	94	0,5319	0,50166	0,05174	0,4292	0,6347	0	1
Hemorragia intraventricular	Clinoleic®	57	0,0702	0,25771	0,03413	0,0018	0,1386	0	1
	SMOFlipid®	37	0,0541	0,22924	0,03769	-0,0224	0,1305	0	1
	Total	94	0,0638	0,24576	0,02535	0,0135	0,1142	0	1
Membrana hialina	Clinoleic®	57	0,9649	0,18564	0,02459	0,9157	1,0142	0	1
	SMOFlipid®	37	0,9459	0,22924	0,03769	0,8695	1,0224	0	1
	Total	94	0,9574	0,20293	0,02093	0,9159	0,999	0	1
Membrana hialina surfactante	Clinoleic®	57	0,5088	0,50437	0,06681	0,3749	0,6426	0	1
	SMOFlipid®	37	0,4865	0,50671	0,0833	0,3175	0,6554	0	1
	Total	94	0,5	0,50268	0,05185	0,397	0,603	0	1

Tabla 40. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG 27-29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
DAP	Clinoleic®	57	0,386	0,49115	0,06505	0,2556	0,5163	0	1
	SMOFlipid®	37	0,2432	0,43496	0,07151	0,0982	0,3883	0	1
	Total	94	0,3298	0,47266	0,04875	0,233	0,4266	0	1
DAP Tratamiento	Clinoleic®	57	0,1754	0,38372	0,05083	0,0736	0,2773	0	1
	SMOFlipid®	37	0,0541	0,22924	0,03769	-0,0224	0,1305	0	1
	Total	94	0,1277	0,3355	0,0346	0,0589	0,1964	0	1
Días ingreso	Clinoleic®	57	77,4211	20,43801	2,70708	71,9981	82,844	19	131
	SMOFlipid®	37	79,5946	24,7223	4,06432	71,3518	87,8374	39	182
	Total	94	78,2766	22,11913	2,28141	73,7462	82,807	19	182
Exitus	Clinoleic®	57	0	0	0	0	0	0	0
	SMOFlipid®	37	0,027	0,1644	0,02703	-0,0278	0,0818	0	1
	Total	94	0,0106	0,10314	0,01064	-0,0105	0,0318	0	1

Tabla 41. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar la subpoblación de EG 27-29 semanas según el tipo de lípidos

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Sexo	Inter-grupos	0,092	1	0,092	0,379	0,54
	Intra-grupos	22,344	92	0,243		
	Total	22,436	93			
Peso nacer (g)	Inter-grupos	14616,531	1	14616,531	0,355	0,553
	Intra-grupos	3786664,32	92	41159,395		
	Total	3801280,85	93			
Edad madre (años)	Inter-grupos	1,616	1	1,616	0,039	0,845
	Intra-grupos	3848,044	92	41,827		
	Total	3849,66	93			
Corticoides antenatales	Inter-grupos	0,475	1	0,475	2,453	0,121
	Intra-grupos	17,833	92	0,194		
	Total	18,309	93			
Cesárea	Inter-grupos	0,009	1	0,009	0,046	0,831
	Intra-grupos	17,863	92	0,194		
	Total	17,872	93			
Gemelaridad	Inter-grupos	0,002	1	0,002	0,008	0,929
	Intra-grupos	20,775	92	0,226		
	Total	20,777	93			
APGAR_1	Inter-grupos	0,006	1	0,006	0,002	0,966
	Intra-grupos	313,239	92	3,405		
	Total	313,245	93			
APGAR_5	Inter-grupos	0,049	1	0,049	0,027	0,869
	Intra-grupos	167,323	92	1,819		
	Total	167,372	93			
CRIB	Inter-grupos	7,915	1	7,915	2,9	0,092
	Intra-grupos	248,364	91	2,729		
	Total	256,28	92			
RCIU	Inter-grupos	0,014	1	0,014	0,07	0,792
	Intra-grupos	17,859	92	0,194		
	Total	17,872	93			
Hemoglobina inicio (g/dL)	Inter-grupos	1,145	1	1,145	0,366	0,547
	Intra-grupos	287,787	92	3,128		
	Total	288,932	93			
Leucocitos (celx10 ⁶ /mL)	Inter-grupos	63,888	1	63,888	0,673	0,414
	Intra-grupos	8730,435	92	94,896		
	Total	8794,323	93			
Plaquetas (celx10 ⁶ /mL)	Inter-grupos	10577,761	1	10577,761	2,169	0,144
	Intra-grupos	448708,59	92	4877,267		
	Total	459286,351	93			

Tabla 41. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar la subpoblación de EG 27-29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
ROP	Inter-grupos	0,018	1	0,018	0,084	0,773
	Intra-grupos	19,227	92	0,209		
	Total	19,245	93			
Estadio ROP	Inter-grupos	0,074	1	0,074	0,101	0,752
	Intra-grupos	67,384	92	0,732		
	Total	67,457	93			
ROP Tratamiento	Inter-grupos	0	1	0	.	.
	Intra-grupos	0	92	0		
	Total	0	93			
Peso_7	Inter-grupos	27361,573	1	27361,573	0,698	0,406
	Intra-grupos	3605220,34	92	39187,178		
	Total	3632581,92	93			
Peso_14	Inter-grupos	80438,639	1	80438,639	1,722	0,193
	Intra-grupos	4298396,47	92	46721,701		
	Total	4378835,11	93			
Peso_21	Inter-grupos	99039,905	1	99039,905	1,595	0,21
	Intra-grupos	5649299,9	91	62080,219		
	Total	5748339,81	92			
Peso_28	Inter-grupos	65532,839	1	65532,839	0,734	0,394
	Intra-grupos	8129061,23	91	89330,343		
	Total	8194594,07	92			
Peso_35	Inter-grupos	97089,552	1	97089,552	0,824	0,366
	Intra-grupos	10716943,2	91	117768,607		
	Total	10814032,8	92			
Peso_42	Inter-grupos	56651,457	1	56651,457	0,374	0,542
	Intra-grupos	13316259,7	88	151321,133		
	Total	13372911,2	89			
Días NP	Inter-grupos	4,864	1	4,864	0,351	0,555
	Intra-grupos	1275,008	92	13,859		
	Total	1279,872	93			
Oxígeno	Inter-grupos	0,771	1	0,771	4,036	0,047
	Intra-grupos	17,58	92	0,191		
	Total	18,351	93			
Transfusiones	Inter-grupos	0,07	1	0,07	0,282	0,597
	Intra-grupos	22,908	92	0,249		
	Total	22,979	93			
Transfusiones (nº bolsas)	Inter-grupos	0,022	1	0,022	0,013	0,91
	Intra-grupos	157,255	92	1,709		
	Total	157,277	93			

Tabla 41. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar la subpoblación de EG 27-29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Glucemia	Inter-grupos	0,02	1	0,02	0,026	0,871
	Intra-grupos	68,647	91	0,754		
	Total	68,667	92			
Sepsis	Inter-grupos	0,039	1	0,039	0,404	0,527
	Intra-grupos	8,897	92	0,097		
	Total	8,936	93			
Sepsis nº	Inter-grupos	0,005	1	0,005	0,038	0,846
	Intra-grupos	11,708	92	0,127		
	Total	11,713	93			
Enterocolitis	Inter-grupos	0,069	1	0,069	0,991	0,322
	Intra-grupos	6,41	92	0,07		
	Total	6,479	93			
Colestasis	Inter-grupos	0,006	1	0,006	0,096	0,758
	Intra-grupos	5,611	92	0,061		
	Total	5,617	93			
Displasia broncopulmonar	Inter-grupos	1,989	1	1,989	8,546	0,004
	Intra-grupos	21,415	92	0,233		
	Total	23,404	93			
Hemorragia intraventricular	Inter-grupos	0,006	1	0,006	0,096	0,758
	Intra-grupos	5,611	92	0,061		
	Total	5,617	93			
Membrana hialina	Inter-grupos	0,008	1	0,008	0,194	0,66
	Intra-grupos	3,822	92	0,042		
	Total	3,83	93			
Membrana hialina surfactante	Inter-grupos	0,011	1	0,011	0,044	0,835
	Intra-grupos	23,489	92	0,255		
	Total	23,5	93			
DAP	Inter-grupos	0,457	1	0,457	2,069	0,154
	Intra-grupos	20,32	92	0,221		
	Total	20,777	93			
DAP Tratamiento	Inter-grupos	0,331	1	0,331	3	0,087
	Intra-grupos	10,138	92	0,11		
	Total	10,468	93			
Días ingreso	Inter-grupos	105,995	1	105,995	0,215	0,644
	Intra-grupos	45394,814	92	493,422		
	Total	45500,809	93			
Exitus	Inter-grupos	0,016	1	0,016	1,55	0,216
	Intra-grupos	0,973	92	0,011		
	Total	0,989	93			

Tabla 42. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG >29 semanas según el tipo de lípidos

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Sexo	Clinoleic®	12	0,5	0,52223	0,15076	0,1682	0,8318	0	1
	SMOFlipid®	10	0,7	0,48305	0,15275	0,3544	1,0456	0	1
	Total	22	0,5909	0,50324	0,10729	0,3678	0,814	0	1
Peso nacer (g)	Clinoleic®	12	1039,5833	184,93805	53,38702	922,0793	1157,0874	735	1230
	SMOFlipid®	10	1009,5	241,29799	76,30513	836,8858	1182,1142	470	1250
	Total	22	1025,9091	207,61478	44,26362	933,8579	1117,9603	470	1250
Edad madre (años)	Clinoleic®	12	34,3333	4,07505	1,17637	31,7442	36,9225	27	43
	SMOFlipid®	10	36,6	7,66232	2,42304	31,1187	42,0813	24	48
	Total	22	35,3636	5,93252	1,26482	32,7333	37,994	24	48
Corticoides antenatales	Clinoleic®	12	1,8333	0,38925	0,11237	1,586	2,0807	1	2
	SMOFlipid®	10	1,9	0,31623	0,1	1,6738	2,1262	1	2
	Total	22	1,8636	0,35125	0,07489	1,7079	2,0194	1	2
Cesárea	Clinoleic®	12	0,9167	0,28868	0,08333	0,7333	1,1001	0	1
	SMOFlipid®	10	0,9	0,31623	0,1	0,6738	1,1262	0	1
	Total	22	0,9091	0,29424	0,06273	0,7786	1,0396	0	1

Tabla 42. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG >29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Gemelaridad	Clinoleic®	12	0,5	0,52223	0,15076	0,1682	0,8318	0	1
	SMOFlipid®	10	0,4	0,5164	0,1633	0,0306	0,7694	0	1
	Total	22	0,4545	0,50965	0,10866	0,2286	0,6805	0	1
APGAR_1	Clinoleic®	12	6,4167	2,46644	0,712	4,8496	7,9838	1	9
	SMOFlipid®	10	5,1	2,23358	0,70632	3,5022	6,6978	2	8
	Total	22	5,8182	2,4031	0,51234	4,7527	6,8837	1	9
APGAR_5	Clinoleic®	12	8	2,21565	0,6396	6,5922	9,4078	2	10
	SMOFlipid®	10	7,1	1,72884	0,54671	5,8633	8,3367	4	9
	Total	22	7,5909	2,01563	0,42973	6,6972	8,4846	2	10
CRIB	Clinoleic®	12	6,3333	2,22928	0,64354	4,9169	7,7498	3	11
	SMOFlipid®	10	6,4	1,89737	0,6	5,0427	7,7573	3	10
	Total	22	6,3636	2,03646	0,43418	5,4607	7,2666	3	11
RCIU	Clinoleic®	12	0,5833	0,51493	0,14865	0,2562	0,9105	0	1
	SMOFlipid®	10	0,5	0,52705	0,16667	0,123	0,877	0	1
	Total	22	0,5455	0,50965	0,10866	0,3195	0,7714	0	1

Tabla 42. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG >29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Hemoglobina inicio (g/dL)	Clinoleic®	12	15,425	2,0955	0,60492	14,0936	16,7564	9,9	18,2
	SMOFlipid®	10	16,26	2,28337	0,72206	14,6266	17,8934	12,6	19,2
	Total	22	15,8045	2,17156	0,46298	14,8417	16,7674	9,9	19,2
Leucocitos (celx10 ⁶ /mL)	Clinoleic®	12	7,135	2,63734	0,76134	5,4593	8,8107	4,5	13,73
	SMOFlipid®	10	5,798	2,4888	0,78703	4,0176	7,5784	3,55	12,1
	Total	22	6,5273	2,60045	0,55442	5,3743	7,6802	3,55	13,73
Plaquetas (celx10 ⁶ /mL)	Clinoleic®	12	197,9167	70,08496	20,23179	153,3868	242,4465	75	316
	SMOFlipid®	10	223	109,07694	34,49316	144,9711	301,0289	92	427
	Total	22	209,3182	88,51763	18,87202	170,0717	248,5647	75	427
ROP	Clinoleic®	12	0,1667	0,38925	0,11237	-0,0807	0,414	0	1
	SMOFlipid®	10	0,1	0,31623	0,1	-0,1262	0,3262	0	1
	Total	22	0,1364	0,35125	0,07489	-0,0194	0,2921	0	1
Estadio ROP	Clinoleic®	12	0,3333	0,7785	0,22473	-0,1613	0,828	0	2
	SMOFlipid®	10	0,2	0,63246	0,2	-0,2524	0,6524	0	2
	Total	22	0,2727	0,7025	0,14977	-0,0387	0,5842	0	2

Tabla 42. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG >29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
ROP Tratamiento	Clinoleic®	12	0	0	0	0	0	0	
	SMOFlipid®	10	0	0	0	0	0	0	
	Total	22	0	0	0	0	0	0	
Peso_7	Clinoleic®	12	1092,9167	160,96948	46,46789	990,6415	1195,1918	835	1310
	SMOFlipid®	10	1070,6	230,70241	72,95451	905,5654	1235,6346	535	1370
	Total	22	1082,7727	191,08112	40,73863	998,0521	1167,4933	535	1370
Peso_14	Clinoleic®	12	1195	185,86408	53,65434	1076,9076	1313,0924	890	1475
	SMOFlipid®	10	1218,5	273,6487	86,53532	1022,7435	1414,2565	605	1570
	Total	22	1205,6818	224,34718	47,83098	1106,2119	1305,1518	605	1570
Peso_21	Clinoleic®	12	1356,5833	231,87789	66,93738	1209,2552	1503,9115	965	1690
	SMOFlipid®	10	1364,5	284,92153	90,1001	1160,6794	1568,3206	775	1750
	Total	22	1360,1818	250,94159	53,50093	1248,9206	1471,4431	775	1750
Peso_28	Clinoleic®	12	1561,25	273,06447	78,82692	1387,7531	1734,7469	1095	2000
	SMOFlipid®	10	1571,5	325,60243	102,96453	1338,5781	1804,4219	870	2030
	Total	22	1565,9091	290,7242	61,98261	1437,0092	1694,809	870	2030

Tabla 42. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG >29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Peso_35	Clinoleic®	12	1794,1667	321,76949	92,88685	1589,7241	1998,6092	1220	2360
	SMOFlipid®	10	1786,5	377,43322	119,35486	1516,5005	2056,4995	1015	2290
	Total	22	1790,6818	339,55957	72,39434	1640,1295	1941,2341	1015	2360
Peso_42	Clinoleic®	10	1956	307,46996	97,23054	1736,0492	2175,9508	1420	2490
	SMOFlipid®	9	1940,5556	427,67134	142,55711	1611,8183	2269,2929	1100	2480
	Total	19	1948,6842	358,63879	82,27738	1775,8258	2121,5426	1100	2490
Días NP	Clinoleic®	12	8,6667	2,34844	0,67794	7,1745	10,1588	6	13
	SMOFlipid®	10	8,8	3,79473	1,2	6,0854	11,5146	7	19
	Total	22	8,7273	3,0108	0,64191	7,3924	10,0622	6	19
Oxígeno	Clinoleic®	12	0,4167	0,51493	0,14865	0,0895	0,7438	0	1
	SMOFlipid®	10	0,6	0,5164	0,1633	0,2306	0,9694	0	1
	Total	22	0,5	0,51177	0,10911	0,2731	0,7269	0	1
Transfusiones	Clinoleic®	12	0,25	0,45227	0,13056	-0,0374	0,5374	0	1
	SMOFlipid®	10	0,2	0,42164	0,13333	-0,1016	0,5016	0	1
	Total	22	0,2273	0,42893	0,09145	0,0371	0,4175	0	1

Tabla 42. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG >29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Transfusiones (nº bolsas)	Clinoleic®	12	0,4167	0,79296	0,22891	-0,0872	0,9205	0	2
	SMOFlipid®	10	0,8	2,20101	0,69602	-0,7745	2,3745	0	7
	Total	22	0,5909	1,56324	0,33328	-0,1022	1,284	0	7
Glucemia	Clinoleic®	12	1,5833	0,90034	0,2599	1,0113	2,1554	0	3
	SMOFlipid®	10	0,6	0,69921	0,22111	0,0998	1,1002	0	2
	Total	22	1,1364	0,94089	0,2006	0,7192	1,5535	0	3
Sepsis	Clinoleic®	12	0,0833	0,28868	0,08333	-0,1001	0,2667	0	1
	SMOFlipid®	10	0,1	0,31623	0,1	-0,1262	0,3262	0	1
	Total	22	0,0909	0,29424	0,06273	-0,0396	0,2214	0	1
Sepsis nº	Clinoleic®	12	0,0833	0,28868	0,08333	-0,1001	0,2667	0	1
	SMOFlipid®	10	0,1	0,31623	0,1	-0,1262	0,3262	0	1
	Total	22	0,0909	0,29424	0,06273	-0,0396	0,2214	0	1
Enterocolitis	Clinoleic®	12	0	0	0	0	0	0	0
	SMOFlipid®	10	0,1	0,31623	0,1	-0,1262	0,3262	0	1
	Total	22	0,0455	0,2132	0,04545	-0,0491	0,14	0	1

Tabla 42. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG >29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
Colestasis	Clinoleic®	12	0	0	0	0	0	0	
	SMOFlipid®	10	0,1	0,31623	0,1	-0,1262	0,3262	0	1
	Total	22	0,0455	0,2132	0,04545	-0,0491	0,14	0	1
Displasia broncopulmonar	Clinoleic®	12	0,1667	0,38925	0,11237	-0,0807	0,414	0	1
	SMOFlipid®	10	0,3	0,48305	0,15275	-0,0456	0,6456	0	1
	Total	22	0,2273	0,42893	0,09145	0,0371	0,4175	0	1
Hemorragia intraventricular	Clinoleic®	12	0,25	0,45227	0,13056	-0,0374	0,5374	0	1
	SMOFlipid®	10	0,1	0,31623	0,1	-0,1262	0,3262	0	1
	Total	22	0,1818	0,39477	0,08417	0,0068	0,3568	0	1
Membrana hialina	Clinoleic®	12	0,5833	0,51493	0,14865	0,2562	0,9105	0	1
	SMOFlipid®	10	0,5	0,52705	0,16667	0,123	0,877	0	1
	Total	22	0,5455	0,50965	0,10866	0,3195	0,7714	0	1
Membrana hialina surfactante	Clinoleic®	12	0,25	0,45227	0,13056	-0,0374	0,5374	0	1
	SMOFlipid®	10	0,2	0,42164	0,13333	-0,1016	0,5016	0	1
	Total	22	0,2273	0,42893	0,09145	0,0371	0,4175	0	1

Tabla 42. ESTADÍSTICA. Descripción de la subpoblación de EG >29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo	
					Límite inferior	Límite superior			
DAP	Clinoleic®	12	0,1667	0,38925	0,11237	-0,0807	0,414	0	1
	SMOFlipid®	10	0,2	0,42164	0,13333	-0,1016	0,5016	0	1
	Total	22	0,1818	0,39477	0,08417	0,0068	0,3568	0	1
DAP Tratamiento	Clinoleic®	12	0,0833	0,28868	0,08333	-0,1001	0,2667	0	1
	SMOFlipid®	10	0	0	0	0	0	0	0
	Total	22	0,0455	0,2132	0,04545	-0,0491	0,14	0	1
Días ingreso	Clinoleic®	12	64,5833	28,30181	8,17003	46,6012	82,5654	40	143
	SMOFlipid®	10	63,9	26,13406	8,26431	45,2048	82,5952	40	134
	Total	22	64,2727	26,69079	5,6905	52,4387	76,1068	40	143
Exitus	Clinoleic®	12	0	0	0	0	0	0	0
	SMOFlipid®	10	0	0	0	0	0	0	0
	Total	22	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 43. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar la subpoblación de EG >29 semanas según el tipo de lípidos

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Sexo	Inter-grupos	0,218	1	0,218	0,856	0,366
	Intra-grupos	5,1	20	0,255		
	Total	5,318	21			
Peso nacer (g)	Inter-grupos	4936,402	1	4936,402	0,11	0,744
	Intra-grupos	900245,417	20	45012,271		
	Total	905181,818	21			
Edad madre (años)	Inter-grupos	28,024	1	28,024	0,788	0,385
	Intra-grupos	711,067	20	35,553		
	Total	739,091	21			
Corticoides antenatales	Inter-grupos	0,024	1	0,024	0,189	0,668
	Intra-grupos	2,567	20	0,128		
	Total	2,591	21			
Cesárea	Inter-grupos	0,002	1	0,002	0,017	0,899
	Intra-grupos	1,817	20	0,091		
	Total	1,818	21			
Gemelaridad	Inter-grupos	0,055	1	0,055	0,202	0,658
	Intra-grupos	5,4	20	0,27		
	Total	5,455	21			
APGAR_1	Inter-grupos	9,456	1	9,456	1,691	0,208
	Intra-grupos	111,817	20	5,591		
	Total	121,273	21			
APGAR_5	Inter-grupos	4,418	1	4,418	1,092	0,308
	Intra-grupos	80,9	20	4,045		
	Total	85,318	21			
CRIB	Inter-grupos	0,024	1	0,024	0,006	0,941
	Intra-grupos	87,067	20	4,353		
	Total	87,091	21			
RCIU	Inter-grupos	0,038	1	0,038	0,14	0,712
	Intra-grupos	5,417	20	0,271		
	Total	5,455	21			
Hemoglobina inicio (g/dL)	Inter-grupos	3,803	1	3,803	0,799	0,382
	Intra-grupos	95,227	20	4,761		
	Total	99,03	21			
Leucocitos (celx10 ⁶ /mL)	Inter-grupos	9,75	1	9,75	1,474	0,239
	Intra-grupos	132,258	20	6,613		
	Total	142,009	21			
Plaquetas (celx10 ⁶ /mL)	Inter-grupos	3431,856	1	3431,856	0,426	0,521
	Intra-grupos	161110,917	20	8055,546		
	Total	164542,773	21			

Tabla 43. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar la subpoblación de EG >29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
ROP	Inter-grupos	0,024	1	0,024	0,189	0,668
	Intra-grupos	2,567	20	0,128		
	Total	2,591	21			
Estadio ROP	Inter-grupos	0,097	1	0,097	0,189	0,668
	Intra-grupos	10,267	20	0,513		
	Total	10,364	21			
ROP Tratamiento	Inter-grupos	0	1	0	.	.
	Intra-grupos	0	20	0		
	Total	0	21			
Peso_7	Inter-grupos	2716,547	1	2716,547	0,071	0,792
	Intra-grupos	764035,317	20	38201,766		
	Total	766751,864	21			
Peso_14	Inter-grupos	3012,273	1	3012,273	0,057	0,813
	Intra-grupos	1053952,5	20	52697,625		
	Total	1056964,77	21			
Peso_21	Inter-grupos	341,856	1	341,856	0,005	0,943
	Intra-grupos	1322063,42	20	66103,171		
	Total	1322405,27	21			
Peso_28	Inter-grupos	573,068	1	573,068	0,006	0,937
	Intra-grupos	1774358,75	20	88717,938		
	Total	1774931,82	21			
Peso_35	Inter-grupos	320,606	1	320,606	0,003	0,959
	Intra-grupos	2420994,17	20	121049,708		
	Total	2421314,77	21			
Peso_42	Inter-grupos	1129,883	1	1129,883	0,008	0,928
	Intra-grupos	2314062,22	17	136121,307		
	Total	2315192,11	18			
Días NP	Inter-grupos	0,097	1	0,097	0,01	0,921
	Intra-grupos	190,267	20	9,513		
	Total	190,364	21			
Oxígeno	Inter-grupos	0,183	1	0,183	0,69	0,416
	Intra-grupos	5,317	20	0,266		
	Total	5,5	21			
Transfusiones	Inter-grupos	0,014	1	0,014	0,071	0,793
	Intra-grupos	3,85	20	0,193		
	Total	3,864	21			
Transfusiones (nº bolsas)	Inter-grupos	0,802	1	0,802	0,317	0,579
	Intra-grupos	50,517	20	2,526		
	Total	51,318	21			

Tabla 43. ESTADÍSTICA. ANOVA para comparar la subpoblación de EG >29 semanas según el tipo de lípidos (continuación)

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Glucemia	Inter-grupos	5,274	1	5,274	7,921	0,011
	Intra-grupos	13,317	20	0,666		
	Total	18,591	21			
Sepsis	Inter-grupos	0,002	1	0,002	0,017	0,899
	Intra-grupos	1,817	20	0,091		
	Total	1,818	21			
Sepsis n ^o	Inter-grupos	0,002	1	0,002	0,017	0,899
	Intra-grupos	1,817	20	0,091		
	Total	1,818	21			
Enterocolitis	Inter-grupos	0,055	1	0,055	1,212	0,284
	Intra-grupos	0,9	20	0,045		
	Total	0,955	21			
Colestasis	Inter-grupos	0,055	1	0,055	1,212	0,284
	Intra-grupos	0,9	20	0,045		
	Total	0,955	21			
Displasia broncopulmonar	Inter-grupos	0,097	1	0,097	0,515	0,481
	Intra-grupos	3,767	20	0,188		
	Total	3,864	21			
Hemorragia intraventricular	Inter-grupos	0,123	1	0,123	0,779	0,388
	Intra-grupos	3,15	20	0,158		
	Total	3,273	21			
Membrana hialina	Inter-grupos	0,038	1	0,038	0,14	0,712
	Intra-grupos	5,417	20	0,271		
	Total	5,455	21			
Membrana hialina surfactante	Inter-grupos	0,014	1	0,014	0,071	0,793
	Intra-grupos	3,85	20	0,193		
	Total	3,864	21			
DAP	Inter-grupos	0,006	1	0,006	0,037	0,849
	Intra-grupos	3,267	20	0,163		
	Total	3,273	21			
DAP Tratamiento	Inter-grupos	0,038	1	0,038	0,826	0,374
	Intra-grupos	0,917	20	0,046		
	Total	0,955	21			
Días ingreso	Inter-grupos	2,547	1	2,547	0,003	0,954
	Intra-grupos	14957,817	20	747,891		
	Total	14960,364	21			
Exitus	Inter-grupos	0	1	0	.	.
	Intra-grupos	0	20	0		
	Total	0	21			

9.6 CONGRESO SEFH



RETINOPATÍA DEL PREMATURO Y GANANCIA DE PESO POSTNATAL

Cabañas Poy MJ, Clemente Bautista S, Martín Begué N*, Castillo Salinas F**, Montoro Ronsano B, Gorgas Torner MQ.
 Servicio de Farmacia. * Unidad de Oftalmología Pediátrica. **Servicio de Neonatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

OBJETIVO

La escasa ganancia de peso en el periodo postnatal inmediato es un factor asociado a una evolución desfavorable de la retinopatía del prematuro (ROP) y por tanto, a un mayor riesgo de necesidad de tratamiento

• Identificar si existe relación entre la ganancia de peso posnatal y la necesidad de tratamiento tras el diagnóstico de ROP



Zonas de la retina (A) y estados de la ROP (B)
 Lancet 2013; 382: 1445-57

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo

Criterios inclusión:

- Prematuros de < 31 semanas de edad gestacional (EG) nacidos en 2017 y 2018
- Nutrición parenteral total con lípidos omega-3 (NPT) y a continuación con leche materna
- Con exploración de fondo de ojo para diagnosticar ROP

Parámetros registrados:

- Sexo
- EG y peso al nacimiento
- Peso semanal hasta las 6 semanas de vida
- Nº de días con NPT
- Diagnóstico de ROP y tratamiento

RESULTADOS

90 prematuros
(43 mujeres)

N = 90	
23 EG	2
24 EG	11
25 EG	6
26 EG	24
27 EG	12
28 EG	15
29 EG	10
30 EG	10

Al nacimiento

- Peso medio: 884 g
- Peso mínimo: 380 g
- Peso máximo: 1250 g

Promedio días con NPT: 9 (mín 5, máx 30)

Ganancia de peso promedio semanal respecto al peso del nacimiento

1ª semana	4,8%
2ª semana	15,8%
3ª semana	29,6%
4ª semana	45,7%
5ª semana	66,5%
6ª semana	89,0%

Regresión logística multivariante

	p
ROP y EG	0,05
ROP y peso al nacimiento	0,04
ROP y peso a las 6 semanas de vida	<0,001
Tratamiento ROP y ganancia de peso a la semana 6 de vida	0,004
Tratamiento ROP y EG	0,024
Tratamiento ROP y peso al nacimiento	0,946

CONCLUSIONES

La necesidad de tratamiento de la ROP está relacionada con una menor EG al nacimiento y con una menor velocidad de ganancia de peso postnatal a la semana 6 de vida, pero no se relaciona con el peso al nacimiento



CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN

**CABAÑAS POY MJ, CLEMENTE BAUTISTA S, MARTÍN BEGUÉ N, CASTILLO SALINAS F,
MONTORO RONSANO B, GORGAS TORNER MQ**

Han presentado la Comunicación Científica en formato oral titulada

RETINOPATÍA DEL PREMATURO Y GANANCIA DE PESO POSTNATAL

en el 65 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria con el lema
"formando equipo, sumando valor" celebrado en formato virtual, del 20 al 22 de octubre de 2020.
En virtud de lo cual se expide el presente certificado.

Madrid, 30 de noviembre de 2020.

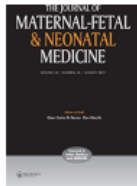
Firmado digitalmente por
FORMACIÓN SEFH el
03/12/2020 12:52:32

Dra. Olga Delgado Sánchez
Presidenta del Comité
de Formación SEFH

Dra. Edurne Fdez. de Gamarra Martínez
Presidenta del Comité



9.7 ARTÍCULO



The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine




ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ijmf20>

Association between postnatal weight gain and need for treatment in retinopathy of prematurity


M^a José Cabañas Poy, José Bruno Montoro Ronsano, Félix Castillo Salinas, Nieves Martín Begué, Susana Clemente Bautista & Ma Queralt Gorgas Torner


To cite this article: M^a José Cabañas Poy, José Bruno Montoro Ronsano, Félix Castillo Salinas, Nieves Martín Begué, Susana Clemente Bautista & Ma Queralt Gorgas Torner (2021): Association between postnatal weight gain and need for treatment in retinopathy of prematurity, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, DOI: [10.1080/14767058.2021.1940937](https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1940937)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1940937>

 Published online: 22 Jun 2021.

 Submit your article to this journal [↗](#)

 Article views: 34

 View related articles [↗](#)

 View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ijmf20>

Association between postnatal weight gain and need for treatment in retinopathy of prematurity

M^a José Cabañas Poy^a, José Bruno Montoro Ronsano^a, Félix Castillo Salinas^b, Nieves Martín Bugué^c, Susana Clemente Bautista^a and Ma Queral Gorgas Torner^a

^aServicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ^bServicio de Neonatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; ^cUnidad de Oftalmología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

ABSTRACT

Objective: To study the association between gestational age (GA) and weight at birth and the development of retinopathy of prematurity (ROP), and in particular the link between postnatal weight gain during the first 6 weeks and need for ROP treatment.

Material and methods: Retrospective observational study of premature infants who underwent ophthalmoscopy at Hospital Universitari Vall d'Hebron in Barcelona, Spain, between June 2017 and December 2018. We collected data on obstetric and birth characteristics, comorbidities, GA and weight at birth, and weekly weight for the first 6 weeks.

Results: Ninety patients with a mean \pm SD GA of 26.87 ± 1.90 weeks and a mean birth weight of 884.29 ± 227.40 g were studied. The mean weight at 6 weeks was 1656.89 ± 478.51 g, which corresponds to a gain of 776.17 ± 298.12 g. Thirty-seven patients (41.1%) were diagnosed with ROP and nine (10%) needed treatment. Significant predictors of the need for treatment in patients with ROP were GA ($p = .018$) and weight at 6 weeks ($p = .021$). Birth weight was not significant ($p = .361$).

Conclusions: GA and weight gain during the first 6 weeks of life are significantly associated with the need for treatment in infants with ROP. Sex and birth weight were not significant predictors. Postnatal weight gain at 6 weeks is predictive of the need for ROP treatment.

ARTICLE HISTORY

Received 11 April 2021
Revised 2 June 2021
Accepted 5 June 2021

KEYWORDS

Retinopathy of prematurity;
weight gain; treatment

Introduction

Retinopathy of prematurity (ROP) is a multifactorial eye disease that affects premature infants and is characterized by abnormal growth of the retinal vessels. The retinas of premature infants are not fully vascularized, and the incidence and severity of ROP are directly proportional to the degree of immaturity [1]. Treatment consists of laser photocoagulation of the avascular retina or intravitreal injection of bevacizumab.

Premature birth is associated with depleted plasma concentrations of insulin-like growth factor (IGF1). Low circulating levels of this anabolic hormone and poor weight gain have been linked to the development of ROP and other diseases [2,3]. Postnatal weight gain can thus serve as a surrogate marker of IGF1 levels [4]. Indeed, several studies have demonstrated that weight gain following premature birth can predict ROP [5–8].

Other studies [9,10] reported an association between weight gain at 6 weeks of life and ROP

severity. Anuk-Ince et al. [11], in turn, found that weight gain in the first 4 and 6 weeks of life were lower in patients with severe ROP. Aydemir et al. [12], by contrast, observed differences in weight gain at 2 and 4 weeks between very low birth weight infants with ROP who needed treatment and those who did not, but the differences at 6 weeks were not significant.

The aim of this study was to evaluate the association between gestational age (GA) and weight at birth and the development of ROP, and in particular the link between postnatal weight gain during the first 6 weeks and need for ROP treatment.

Material and methods

Study design and population

A retrospective observational study of premature infants admitted to the neonatal intensive care unit of Hospital Universitari Vall d'Hebron in Barcelona, Spain,

was performed between June 2017 and December 2018. The inclusion criteria were a GA < 31 weeks at birth; a birth weight < 1251 g; total parenteral nutrition with omega-3-fatty acids from birth followed by maternal milk feeding in accordance with the hospital's nutrition protocol; and at least one ophthalmoscopic examination during admission. Patients with congenital malformations were excluded.

As per the hospital's ROP screening protocol, the first ophthalmoscopic examination was performed at 31 weeks corrected age for infants born at a GA < 28 weeks and at 4 weeks of life for those born at a GA \geq 28 weeks. All the examinations were performed by pediatric ophthalmologists from the hospital using an indirect binocular ophthalmoscope; follow-up examinations were performed weekly or every 3 weeks as deemed necessary. ROP was classified using the International Classification of ROP according to the highest ROP stage reached in each eye. Prior to each examination, the pupils were dilated with eye drops prepared by the pharmacy department containing phenylephrine 1% and cycloplegic agent 0.25%. Two eyedrops, administered 30 min apart, were placed in each eye before the examination. ROP was treated by laser photocoagulation of the avascular retina or intravitreal injection of bevacizumab.

The study was approved by the hospital's ethics and clinical research committee and the Spanish Agency for Medicines and Medical Devices (code: MJC-LIP-2017-01). Written informed consent was not required before enrollment.

Clinical and laboratory findings

The following obstetric and birth data were collected: GA at birth (weeks); sex; weight at birth and every week for the first 6 weeks; Apgar score at 0, 5, and 10 min; maternal age; multigravida; use of antenatal corticosteroids; type of delivery; Clinical Risk Index for Babies (CRIB) score; and death. The following postnatal complications were recorded: need for surfactant therapy, necrotizing enterocolitis, grade \geq 2 intraventricular hemorrhage, confirmed sepsis, hypoglycemia or hyperglycemia, and patent ductus arteriosus.

Statistical analysis

Multivariate logistic regression analysis was performed to investigate associations between significant variables from the univariate analysis (GA, birth weight, sex, weight at 6 weeks, and weight gain over 6 weeks) and the development of ROP and the need for

treatment. Means between study populations were compared by analysis of variance (ANOVA). Results are expressed as absolute and relative frequencies, ranges, and mean \pm SD. Statistical significance was set at $p < .05$ for association and comparison tests. Statistical analyses were performed in SPSS version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Results

A total of 106 premature infants were recruited for the study. Sixteen were excluded: one because of a congenital malformation and 15 because they had not undergone ophthalmoscopy. The final sample thus included 90 infants (50% boys and 50% girls) with a mean \pm SD GA of 26.87 ± 1.90 weeks. They weighed a mean of 884.29 ± 227.40 g at birth and 1656.89 ± 478.51 g at 6 weeks. The corresponding weight gain for this period was thus 776.17 ± 298.12 g.

The obstetric and birth data are summarized in Table 1, alongside details of postnatal complications. On comparing data between infants with and without ROP, significant differences were observed for GA, birth weight, CRIB score, need for surfactant therapy, grade \geq 2 intraventricular hemorrhage, sepsis, hypoglycemia, and patent ductus arteriosus. The differences for necrotizing enterocolitis and hypoglycemia were nonsignificant.

Thirty-seven patients (41.1%) were diagnosed with ROP and nine (10%) (18 eyes) required treatment (10%). Four patients (eight eyes) were treated with laser and five received intravitreal bevacizumab injections in both eyes. The percentage of patients with ROP requiring treatment was thus 24.3% (9/37).

Patients treated for ROP had a GA of 23.89 ± 0.60 weeks and weighed 627.33 ± 88.42 g at birth. Their weight at 6 weeks was 1056.11 ± 153.20 g, which corresponds to a weight gain of 428.78 ± 131.38 g. Patients with ROP who did not need treatment had a GA of 26.32 ± 1.68 weeks and a birth weight of 783.21 ± 225.26 g. They gained 622.86 ± 178.31 during the first 6 weeks to reach a mean weight of 1406.07 ± 348.34 g. GA but not birth weight was significantly associated with the need for treatment. No significant differences were observed between the two groups for the presence of comorbidities.

GA ($p < .001$) and birth weight ($p < .001$), but not sex ($p = .542$), were predictive of ROP. The predictors of need for ROP treatment were GA ($p = .005$), birth weight ($p = .003$), and weight gain in the first 6 weeks of life ($p = .002$).

Table 1. Obstetric and birth characteristics and comorbidities in preterm infants with and without ROP.

	Patients (n = 90)			Patients with ROP (n = 37)		
	Without ROP (n = 53)	With ROP (n = 37)	p value	No treatment (n = 28)	Treatment (n = 9)	p value
Demographic characteristics						
GA, weeks (range)	27.6 (25–30)	25.73 (23–30)	<.001	26.32 (24–30)	23.89 (23–25)	<.001
Birth weight, g (range)	981.32 (470–1220)	745.30 (380–1250)	<.001	783.21 (380–1250)	627.33 (501–770)	.052
Male sex, n	25	20	n.s.	13	7	.106
Apgar score < 3 at 5 min, n	0	2	n.s.	2	0	n.s.
Maternal age, y (range)	27.66 (25–30)	33.27 (22–44)	.053	33.14 (22–44)	33.77 (26–43)	
Multiple pregnancy, n	22	8	.05	6	2	n.s.
Antenatal corticosteroids (2 doses), n	47	34	n.s.	26	8	n.s.
Antenatal corticosteroids (1 dose), n	6	3	n.s.	2	1	n.s.
No antenatal corticosteroids, n	0	0	–	0	0	n.s.
Cesarean delivery, n	40	26	n.s.	22	4	n.s.
CRIB II score (range)	8.58 (3–14)	11.70 (6–16)	<.001	10.93 (6–16)	14.11 (12–16)	n.s.
Deceased, n	0	1	n.s.	1	0	n.s.
Comorbidities						
Need for surfactant, n	24	32	<.001	23	9	n.s.
Necrotizing enterocolitis, n	3	4	n.s.	4	0	n.s.
Intraventricular hemorrhage grade \geq 2, n	2	9	<.001	5	4	n.s.
Sepsis, n	4	16	<.001	13	3	n.s.
Hypoglycemia, n	10	11	n.s.	9	2	n.s.
Hyperglycemia, n	16	31	<.001	23	8	n.s.
Patent ductus arteriosus, n	16	27	<.001	19	8	n.s.

CRIB: clinical risk index for babies; GA: gestational age; n.s.: not significant; ROP: retinopathy of prematurity.

Table 2. Observed and estimated prevalence of ROP by gestational age and birth weight in premature infants (<28 weeks).

Gestational age, week	Birth weight, g	No. of patients	Observed prevalence, %	Estimated prevalence (95% CI)
\leq 24	All	13	100	86.7–100
	All	6	67.7	45.9–88.1
25	All	24	38.0	27.9–48.1
	All	6	67.7	45.9–88.1
26	\leq 780	18	28.0	17.1–38.9
	>780	47	23.0	16.8–29.2
	All	15	40.0	26.9–53.1
27	\leq 950	32	16.0	9.5–22.5
	>950			

CI: confidence interval; ROP: retinopathy of prematurity.

In the specific group of ROP patients, GA ($p = .018$), weight at 6 weeks ($p = .021$), and weight gain during this period ($p = .043$) were significant predictors of the need for treatment. Birth weight was not significant ($p = .361$).

Therefore, Tables 2 and 3 summarize the risk for developing ROP or need of treatment respectively, according to the factors found significant in each case.

Discussion

GA and weight at birth both define the degree of immaturity in infants born prematurely, but GA is particularly relevant as it reflects the time of intrauterine development. Premature delivery interrupts the supply of growth factors and the earlier this interruption, the greater its effects.

An earlier study at our hospital, published in 2003, found that 29.2% of newborns weighing less than 1501 g developed ROP and that 5.6% of these needed treatments [13]. The rates in the current series are considerably higher, at 41.1% and 10%, respectively, because eye examinations are now systematically performed in all infants with a GA < 31 weeks and a birth weight < 1251 g.

Wang et al. [8] found that premature infants with ROP gained significantly less weight in the first 4 weeks of life than those without ROP. The differences at 6 weeks, however, were insignificant. Weight gain in the first 4 weeks of life may be predictive of ROP, and the association could be related to the time it takes to achieve exclusive enteral nutrition [14]. To be included in our study, infants had to have received total parenteral nutrition with omega 3-fatty acids during the first days of life, after which they were

Table 3. Observed and estimated prevalence of the need for treatment in premature infants diagnosed with ROP.

Gestational age, week	Need for treatment			
	Weight at 6 weeks, g	No. of patients	Observed prevalence, %	Estimated prevalence (95% CI)
<24	All	2	100	13.5–100
	All	11	54.5	40.0–68.5
24	All	6	17.0	0.3–33.7
	≤1250	2	50.0	11.7–88.4
≥26	>1250	4	0.0	0.0–43.3
	All	71	0.0	0.0–2.4

CI: confidence interval; ROP: retinopathy of prematurity.

transitioned to enteral nutrition according to tolerance and clinical status. Premature infants with a lower GA and more comorbidities probably require parenteral nutrition for longer.

In our series, the need for ROP treatment was significantly associated with weight gain at 6 weeks of life but not with birth weight. In our subgroup of premature infants treated for ROP ($n=9$), the mean percentage weight gain in the first 6 weeks of life was 68.35% (627.33 to1056.11 g) versus 89.41% (912.84 to1728.99 g) for the other 81 infants (53 without ROP and 28 with ROP not requiring treatment). Weight gain was also slower in those requiring treatment. We did not analyze these differences at 2 and 4 weeks of life.

In a retrospective study, Kim et al. [15] observed a significantly lower relative weight gain (g/kg/d) at weeks 2, 4, and 6 in infants with ROP requiring treatment, and also found that a relative gain < 4.5 g/kg/d in the first 2 weeks after birth was predictive of the need for treatment. In a study by Wongnophirun et al. [16], a relative weight gain < 2.9 g/kg/d during the first 2 weeks of life was also associated with the need for ROP treatment. In our series, the nine infants with ROP who required treatment gained on average 10 g/d during the first 6 weeks of life; this compares with 15 g/d for those who did not develop ROP and 19 g/d for those who did develop ROP but did not require treatment. These calculations are based on the assumption that the weight gain was linear, without considering that newborns experience physiological weight loss during the first weeks of life and do not start to gain weight until they have recovered their birth weight. Weight gain expressed in absolute values can also lead to erroneous conclusions, as premature infants with a lower initial weight would gain fewer grams a day, even under normal growth circumstances. Postnatal complications could also interfere with weight gain. The authors of a Spanish retrospective observational case-control study [17] concluded that the risk of ROP requiring treatment decreased with increasing weight gain in the first 4 weeks of life. They

calculated a risk reduction of 13% for gains of 20 g/d. We did not study risk reduction, but weight gain was greater in infants who did not develop ROP or who developed ROP but did not require treatment. In our study infants with a GA ≤ 25 weeks weighing at least 1250 g at week 6 of life were more than 50% likely not to need treatment.

This study had several limitations. First, due to the retrospective nature of the study, there is an inherent risk of missing or incomplete data in the patients' medical records. Second, the number of ophthalmologic examinations performed in each patient may have varied, as it will have depended on length of hospital stay and clinical course. Patients with less severe disease will probably have been discharged or transferred to another hospital. Third, we did not study certain factors that can affect weight gain, such as duration of parenteral nutrition. Finally, the small sample size limits our ability to draw conclusions. Our results need to be confirmed in a larger prospective study.

In conclusion, the development of ROP was associated with GA and birth weight. In patients diagnosed with ROP, GA and weight gain at 6 weeks were associated with the need for treatment. No significant associations were observed for sex or birth weight. We have shown an association between weight gain during the first 6 weeks of life and the need for ROP treatment.

Statement of ethics

The study was approved by the hospital's ethics and clinical research committee and the Spanish Agency for Medicines and Medical Devices (code: MJC-LIP-2017-01).

Author contributions


M^a José Cabañas Poy: data collection, study design, interpretation of analysis and manuscript writing; Bruno Montoro Ronsano: analysis and interpretation; Félix Castillo Salinas: data collection and manuscript

revision; remaining authors: proofreading of the manuscript; all authors agree to the final version of the manuscript.

Disclosure statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

ORCID

M^a José Cabañas Poy  <http://orcid.org/0000-0003-2724-2715>

References

- [1] Hellström A, Smith LEH, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 2013;382(9902):1445–1457.
- [2] Hellström A, Ley D, Hansen-Pupp I, et al. Insulin-like growth factor 1 has multisystemic effects on foetal and preterm infant development. *Acta Paediatr*. 2016; 105:576–586.
- [3] Kim SJ, Port AD, Swan R, et al. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(5):618–637.
- [4] Bal S, Ying G, Tomlinson L, et al. Association of weight gain acceleration with risk of retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(11): 1301–1305.
- [5] Liegl R, Löfqvist C, Hellström A, et al. IGF-1 in retinopathy of prematurity, a CNS neurovascular disease. *Early Hum Dev*. 2016;102:13–19.
- [6] Hellström A, Engström E, Hard AL, et al. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics*. 2003;112: 1016–1020.
- [7] Kleveland S, Lundgren P, Hammar U, et al. Cohort study of growth patterns by gestational age in preterm infants developing morbidity. *BMJ Open*. 2016;6: e012872.
- [8] Wang ZH, Gao PF, Bai H, et al. Postnatal weight gain in very low birth weight infants in Beijing and the risk of retinopathy of prematurity. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(6):1207–1210.
- [9] Wallace DK, Kylstra JA, Phillips SJ, et al. Poor postnatal weight gain: a risk factor for severe retinopathy of prematurity. *J Aapos*. 2000;4(6):343–347.
- [10] Fortes Filho JB, Bonomo PP, Maia M, et al. 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;247:831–836.
- [11] Anuk-Ince D, Gülcan H, Hanta D, et al. Poor postnatal weight gain predicts stage 3+ retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Turk J Pediatr*. 2013;55:304–308.
- [12] Aydemir O, Sarikabadayi YU, Aydemir C, et al. Adjusted poor weight gain for birth weight and gestational age as a predictor of severe ROP in VLBW infants. *Eye*. 2011;25(6):725–729.
- [13] Martín Begué N, Perapoch López J. Retinopatía de prematuro: incidencia, gravedad y evolución. *An Pediatr*. 2003; 58(2):156–161.
- [14] Li Y, Shah M, Miller MR, et al. Impact of early postnatal weight gain on retinopathy of prematurity in very preterm infants in Southwestern Ontario. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2019;56(3):168–172.
- [15] Kim J, Jin JY, Kim SS. Postnatal weight gain in the first two weeks as a predicting factor of severe retinopathy of prematurity requiring treatment. *Korean J Pediatr*. 2015;58(2):52–59.
- [16] Wongnophirun A, Khuwuthyakorn V, Tantiprabha W, et al. Association between severe retinopathy of prematurity and postnatal weight gain in very low-birth-weight infants in Chiang Mai University Hospital, Thailand. *Paediatr Int Child Health*. 2020;40(2):85–91.
- [17] Chaves-Samaniego MJ, Chaves-Samaniego MC, Muñoz Hoyos A, et al. Nuevas evidencias sobre el efecto protector de la ganancia de peso en la retinopatía del prematuro. *An Pediatr*. 2020, in press. doi:10.1016/j.anpedi.2020.05.022.

