



Original

## [Artículo traducido] Efectividad comparativa de 2 emulsiones lipídicas en la prevención de la retinopatía del prematuro en neonatos pretérmino que requieren nutrición parenteral



M. José Cabañas Poy<sup>a,\*</sup>, José Bruno Montoro Ronsano<sup>a</sup>, Félix Castillo Salinas<sup>b</sup>, Nieves Martín-Begué<sup>c</sup>, Susana Clemente Bautista<sup>a</sup> y M. Queralt Gorgas Torner<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Neonatología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>c</sup> Unidad de Oftalmología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 17 de julio de 2023

Aceptado el 13 de octubre de 2023

#### Palabras clave:

Retinopatía de la prematuridad

Emulsión lipídica intravenosa

Ácido graso omega-3

Ácido docosahexaenoico

Nutrición parenteral

#### Keywords:

Retinopathy of prematurity

Intravenous fat emulsion

Omega-3 fatty acids

Docosahexaenoic acid

Parenteral nutrition

### R E S U M E N

**Objetivos:** el objetivo principal fue comparar los efectos de 2 emulsiones de lípidos parenterales sobre la incidencia, la gravedad y la necesidad de tratamiento de la retinopatía del prematuro (ROP). El objetivo secundario fue comparar el efecto sobre el aumento de peso en las primeras 6 semanas de vida.

**Métodos:** estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico, que analizó recién nacidos prematuros con una edad gestacional menor de 31 semanas y un peso al nacer menor de 1.251 g, nacidos entre abril de 2015 y diciembre de 2018. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes para recopilar los datos clínicos. Los datos de la nutrición parenteral se obtuvieron de la base de datos de farmacia del hospital.

**Resultados:** en total se incluyeron 180 pacientes: 90 recibieron ClinOleic<sup>®</sup> y 90 SMOFlipid<sup>®</sup>. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de ROP (40% en el grupo ClinOleic<sup>®</sup> y 41% en el grupo SMOFlipid<sup>®</sup>,  $p = 0,88$ ) o de ROP que requería tratamiento (4 y 10% respectivamente,  $p = 0,152$ ). El aumento de peso semanal fue similar en los 2 grupos.

**Conclusiones:** este estudio no muestra diferencias entre los 2 grupos en cuanto a la ROP, la ROP que requiere tratamiento o aumento de peso semanal en las primeras 6 semanas de vida.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Comparative effectiveness of two lipid emulsions in preventing retinopathy of prematurity in preterm infants requiring parenteral nutrition

#### A B S T R A C T

**Objectives:** The main aim was to compare the effects of two parenteral lipid emulsions on retinopathy of prematurity (ROP) incidence, severity, and need for treatment. Secondary aim was to compare the effect on weight gain in the first 6 weeks of life.

**Methods:** Single-center, observational, retrospective study analyzing preterm infants with a gestational age < 31 weeks and a birth weight < 1,251 g, born between April 2015 and December 2018. The infants' medical records were reviewed to collect clinical data. Parenteral nutrition details were obtained from the hospital pharmacy database.

**Results:** In total, 180 patients were included: 90 received ClinOleic<sup>®</sup> and 90 received SMOFlipid<sup>®</sup>. No significant differences were observed for the incidence of ROP (40% in ClinOleic<sup>®</sup> group and 41% in SMOFlipid<sup>®</sup> group,  $p = 0.88$ ) or ROP requiring treatment (4% and 10% respectively,  $p = 0.152$ ). Weekly weight gain was similar in the two groups.

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.farma.2023.10.005>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mjosep.cabanasp@vallhebron.cat](mailto:mjosep.cabanasp@vallhebron.cat) (M. J. Cabañas Poy).

<https://doi.org/10.1016/j.farma.2024.04.017>

1130-6343/© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Conclusions:** This study showed no difference between the two groups regarding ROP, ROP requiring treatment or weekly weight gain in the first 6 weeks of life.

© 2023 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.LU. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La retinopatía del prematuro (ROP) es una enfermedad multifactorial asociada al nacimiento prematuro. Su incidencia y gravedad son directamente proporcionales al grado de prematuridad<sup>1</sup>. La prevención de la ROP es de suma importancia para evitar el desprendimiento de la retina y la ceguera.

El ácido docosahexaenoico (DHA) es un ácido graso omega-3 esencial para el desarrollo del cerebro. Representa el 20% de todos los ácidos grasos en la retina. La síntesis endógena de DHA a partir del ácido  $\alpha$ -linoleico es insuficiente para satisfacer las necesidades de neurodesarrollo de los recién nacidos prematuros, quienes además no tienen prácticamente reservas, ya que dicho ácido se acumula en el tejido adiposo durante el tercer trimestre del embarazo. La principal fuente de DHA para un recién nacido prematuro es la leche materna, pero es bien sabido que muchos de ellos deben ser alimentados en las primeras semanas de vida mediante nutrición parenteral.

Prevenir la progresión a una enfermedad más grave es la mejor forma de reducir la morbilidad asociada en pacientes con ROP. La suplementación nutricional con ácidos grasos omega-3 procedente del aceite de pescado puede modificar el curso de la enfermedad. No obstante, mientras que algunos estudios han demostrado que las emulsiones lipídicas intravenosas que contienen aceite de pescado tienen un efecto protector contra la incidencia y la gravedad de la ROP<sup>2</sup>, otros no han mostrado tales beneficios<sup>3–6</sup>.

El objetivo principal de este estudio es comparar los efectos de ClinOleic<sup>®</sup> y SMOFlipid<sup>®</sup> como parte de la nutrición parenteral (NP) a prematuros sobre la incidencia, gravedad y necesidad de tratamiento de la ROP. ClinOleic<sup>®</sup> es una emulsión lipídica que contiene un 20% de aceite de soja y un 80% de aceite de oliva, y SMOFlipid<sup>®</sup> contiene un 30% de aceite de soja, un 30% de triglicéridos de cadena media, un 25% de aceite de oliva y un 15% de aceite de pescado. La decisión de cambiar ClinOleic<sup>®</sup> por SMOFlipid<sup>®</sup> se basó en la composición de los productos. SMOFlipid<sup>®</sup> tiene una proporción óptima de omega-6/omega-3 y contiene la cantidad adecuada de alfa-tocoferol (200 mg/l), que actúa como antioxidante. Varios estudios han notificado tasas más rápidas de crecimiento y una menor incidencia de colestasis con soluciones que contienen SMOFlipid<sup>®7–9</sup>.

Los objetivos secundarios fueron comparar los efectos de las 2 emulsiones sobre el aumento de peso semanal en las primeras 6 semanas de vida y los desenlaces clínicos comunes.

## Métodos

### Diseño del estudio y población

Diseñamos un estudio observacional retrospectivo de prematuros nacidos en el Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos neonatales entre junio de 2015 y diciembre de 2018. Se estudiaron 2 periodos: de abril de 2015 a marzo de 2017, cuando las soluciones de NP contenían ClinOleic<sup>®</sup>, y de abril de 2017 a diciembre de 2018, cuando contenían SMOFlipid<sup>®</sup>. La dosificación de los lípidos se inició con 0,5 g por kg de peso corporal el día uno; se incrementó en 0,5 g/kg cada 24 h hasta un máximo de 3,5 g/kg/día. Los criterios de inclusión fueron una edad gestacional (EG) < 31 semanas en el momento del nacimiento, un peso al nacer menor de 1.251 g y el inicio de la NP según el protocolo

de nutrición del hospital en las primeras 24 h de vida. Los pacientes incluidos se estratificaron en 3 subgrupos según la EG (menor de 27 semanas, 27–29 semanas y mayor de 29 semanas). Para ser incluidos, y como parte del protocolo de cribado de la ROP del hospital, los pacientes también debían haber recibido al menos un examen del fondo de ojo. La ROP se estadificó mediante los criterios de la Clasificación Internacional de la ROP<sup>10</sup>. La Clasificación Internacional de la ROP establece las bases para definir las características de la retinopatía. Cuando se diagnostica una retinopatía en un lactante prematuro, se debe indicar la gravedad (etapa), la extensión y la localización de la misma y definir las características de los vasos del polo posterior. Con todos estos datos, se establece si es necesario tratar o seguir realizando controles seriados del fondo de ojo y su frecuencia. La ROP suele afectar a ambos ojos, aunque a veces es asimétrica o incluso unilateral. La etapa se determinó teniendo en cuenta la etapa más grave en cualquiera de los 2 ojos. Se excluyó a pacientes con malformaciones congénitas.

### Datos biodemográficos, obstétricos, de laboratorio y clínicos

Se recopilaron los siguientes datos biodemográficos y obstétricos de las historias clínicas de los pacientes: la EG (en semanas), sexo, peso al nacer, edad de la madre, uso de corticosteroides prenatales, tipo de parto, estado de gestación múltiple, puntuaciones de Apgar a los 0, 5 y 10 min, puntuación en el índice CRIB (*Clinical Risk Index for Babies*), retraso del crecimiento intrauterino y muerte. Antes de iniciar la NP, se registraron los valores de hemoglobina, leucocitos y plaquetas. También se registró el peso semanalmente, hasta la sexta semana.

Otros datos clínicos recopilados fueron la duración de la NP, la necesidad de oxigenoterapia, la necesidad y número de transfusiones sanguíneas, hiperglucemia e hipoglucemia, sepsis confirmada y número de episodios, enterocolitis necrosante, colestasis, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular de grado  $\geq 2$ , enfermedad de las membranas hialinas y necesidad de terapia con un agente tensioactivo, conducto arterioso persistente y necesidad de tratamiento (farmacológico con ibuprofeno o quirúrgico) y la duración de la estancia hospitalaria.

Los criterios de valoración primarios fueron el desarrollo de ROP y la necesidad de tratamiento. En ambos grupos se analizaron como criterios de valoración secundarios el aumento de peso en las primeras 6 semanas de vida y variables clínicas.

### Análisis estadístico

El cálculo del tamaño de la muestra fue de 175 sujetos, con un nivel de confianza del 95%, una potencia de la prueba del 85%, valores de proporción esperados de ROP que requieran intervención entre el 5 y el 15% y una diferencia absoluta del 10% entre poblaciones. Con unas expectativas de casos no evaluables del 20%, se consideraron que se necesitaban identificar 210 casos. Finalmente, se incluyeron 180 casos.

Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar (DE) y las categóricas como frecuencias y porcentajes. Las medias y las proporciones se compararon mediante la prueba t y la prueba chi-cuadrado, respectivamente. Los análisis estadísticos se realizaron en el programa informático SPSS (versión 15.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois, EE.UU.), y la significación se fijó en  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

De los 214 lactantes identificados, se excluyeron 34: de ellos, 31 porque no se les había realizado un examen del fondo de ojo, 2 por malformaciones congénitas y uno por ausencia de historia clínica. Así pues, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, el estudio contó con 180 lactantes: 90 en el grupo ClinOleic® y 90 en el grupo SMOFlipid®.

La EG media fue inferior en los lactantes que habían recibido SMOFlipid® en comparación con ClinOleic® (26,9 frente a 27,4 semanas,  $p=0,04$ ). Las diferencias en la maduración pulmonar con corticosteroides prenatales también resultaron significativas, ya que el 74% de los pacientes del grupo de ClinOleic® alcanzaron maduración completa, frente al 90% del grupo de SMOFlipid® ( $p=0,013$ ). Las puntuaciones de Apgar a 1 y 5 min fueron significativamente superiores para ClinOleic® ( $p=0,019$  y  $p=0,006$ , respectivamente). Las diferencias observadas para el resto de variables biodemográficas y obstétricas no fueron significativas (tabla 1).

La duración media de la NP fue de 8,9 días en el grupo ClinOleic® y de 9,2 en el grupo SMOFlipid®. En el primero, se administró NP durante más de 7 días en 55 lactantes y durante más de 14 días en 4. Además, 4 lactantes de dicho grupo también precisaron NP en algún otro momento del ingreso. En el grupo SMOFlipid®, 46 y 7 lactantes recibieron NP durante más de 7 y 14 días, respectivamente. Doce lactantes de este grupo precisaron NP en otro momento de la hospitalización.

### Criterios de valoración primarios

No se observaron diferencias en la incidencia de ROP (40% para ClinOleic® frente a 41% para SMOFlipid®,  $p=0,880$ ), la gravedad o la necesidad de tratamiento (tabla 2). Las diferencias siguieron siendo no significativas en los análisis de subgrupos para la EG (menor de 27 semanas, 27-29 semanas y mayor de 29 semanas).

En el subgrupo de prematuros con una EG menor de 27 semanas, las gestaciones múltiples fueron más frecuentes entre las madres de los recién nacidos a los que se administró SMOFlipid® (33% frente a 10% para ClinOleic®,  $p=0,047$ ) y la ROP fue más frecuente en los recién nacidos que habían recibido SMOFlipid® (81% frente a 60% para

**Tabla 2**  
Resultados clínicos por grupo de estudio

	ClinOleic® (n=90)	SMOFlipid® (n=0)	p
<i>Criterios de valoración primarios</i>			
ROP, n (%)	36 (40)	37 (41)	0,880
ROP, n (%)			
Etapa 1	4 (4)	2 (2)	0,607
Etapa 2	27 (30)	26 (29)	
Etapa 3	5 (6)	9 (10)	
ROP que requiere tratamiento, n (%)	4 (4)	9 (10)	0,152
<i>Criterios de valoración secundarios</i>			
Peso, g, media (DE)			
Día 7	936 (194)	926 (219)	0,716
Día 14	1.029 (211)	1.025 (259)	0,885
Día 21	<sup>a</sup> 1.261 (246)	1.144 (296)	0,656
Día 28	<sup>a</sup> 1.325 (291)	1.290 (359)	0,468
Día 35	<sup>a</sup> 1.517 (343)	1.467 (416)	0,380
Día 42	<sup>b</sup> 1.733 (376)	<sup>c</sup> 1.659 (428)	0,260
<i>Datos clínicos</i>			
Duración media de la NP, d (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
Número de transfusiones, media (DE)	1,6 (2,9)	1,9 (2,9)	0,527
Glucemia			
Hipoglucemia n (%)	12 (13)	12 (13)	0,972
Hiperoglucemia n (%)	33 (37)	38 (42)	
Hipoglucemia e hiperoglucemia, n (%)	10 (11)	9 (10)	
Sepsis, n (%)	17 (19)	20 (22)	0,583
Número de episodios de sepsis, media (DE)	0,2 (0,5)	0,3 (0,7)	0,262
Enterocolitis necrosante, n (%)	4 (4)	7 (8)	0,353
Colestasis, n (%)	5 (6)	9 (10)	0,268
Displasia broncopulmonar, n (%)	57 (63)	49 (54)	0,228
Hiv, grado $\geq 2$ , n (%)	11 (12)	11 (12)	NA
Enfermedad de las membranas hialinas, n (%)	83 (92)	82 (91)	0,789
Terapia con agente tensoactivo, n (%)	47 (52)	56 (62)	0,177
CAP, n (%)	41 (46)	43 (48)	0,778
CAP que requiere tratamiento, n (%)	24 (27)	16 (18)	0,131
Estancia hospitalaria (días), media (DE)	85 (34)	93 (36)	0,232
Fallecimiento, n (%)	1 (1)	1 (1)	NA

CAP = conducto arterioso persistente; Hiv = hemorragia intraventricular; NA = no aplicable; NP = nutrición parenteral; ROP = retinopatía del prematuro.

<sup>a</sup> n = 89 pacientes.

<sup>b</sup> n = 86 pacientes.

<sup>c</sup> n = 84 pacientes.

**Tabla 1**  
Variables biodemográficas, obstétricas y de laboratorio al inicio del estudio

	ClinOleic® (n=90)	SMOFlipid® (n=90)	p
<i>Variables biodemográficas</i>			
Sexo femenino, n (%)	48 (53)	45 (50)	0,657
Edad gestacional media, semanas (DE)	27,4 (1,7)	26,9 (1,9)	0,040
Peso medio al nacer, g (DE)	919 (195)	884 (227)	0,275
<i>Variables obstétricas</i>			
Edad materna media, años (DE)	33,2 (6,2)	33,9 (6,8)	0,457
Corticoides prenatales			
0 dosis, n (%)	1 (1)	0 (0)	0,013
1 dosis, n (%)	22 (24)	9 (10)	
2 dosis, (%)	67 (74)	81 (90)	
Cesárea n (%)	62 (69)	66 (73)	0,513
Partos gemelares, n (%)	27 (30)	30 (33)	0,633
Puntuación media de Apgar 1 min (DE)	5,5 (2,0)	4,8 (2,1)	0,019
Puntuación media de Apgar a los 5 min (DE)	7,6 (1,6)	6,9 (1,8)	0,006
Puntuación media CRIB (DE)	<sup>a</sup> 9,3 (2,6)	9,9 (2,9)	0,200
RCIU, n (%)	23 (26)	18 (20)	0,377
<i>Datos de laboratorio</i>			
Hemoglobina media, g/dl (DE)	14,7 (2,0)	<sup>a</sup> 14,4 (1,9)	0,201
Recuento medio de leucocitos ( $\times 1,6$ /ml) (DE)	10,5 (10,2)	<sup>a</sup> 10,5 (7,7)	0,991
Recuento medio de plaquetas ( $\times 1,6$ /ml) (DE)	220,9 (76,4)	<sup>a</sup> 217,0 (80,8)	0,745

CRIB: Clinical Risk Index for Babies; RCIU: retraso del crecimiento intrauterino.

<sup>a</sup> n = 89 lactantes.

ClinOleic®,  $p=0,104$ ). La ROP en una etapa 2 también fue más frecuente en el grupo de SMOFlipid® (52% frente a 40%). Todos los casos de ROP en etapa 3 y de ROP que requirió tratamiento se produjeron en lactantes con una EG menor de 27 semanas.

### Criterios de valoración secundarios

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el aumento de peso semanal en las primeras 6 semanas ni en ninguna de las demás variables clínicas analizadas (tabla 2).

El aumento de peso medio diario tras 6 semanas fue de 19,0 g/d en general, 19,8 g/d en el grupo de ClinOleic® ( $n=86$ ) y 18,5 g/d en el grupo de SMOFlipid® ( $n=84$ ).

## Discusión

Este es el primer estudio realizado en España que compara los efectos de las emulsiones lipídicas ClinOleic® y SMOFlipid® sobre la incidencia, gravedad y necesidad de tratamiento de la ROP.

La incidencia de ROP fue prácticamente idéntica en los 2 grupos de tratamiento y la mayoría de los casos pertenecían a la etapa 2. La ROP en etapa 3 fue más frecuente en el grupo SMOFlipid® (9 casos frente a 5 en el grupo ClinOleic®), pero la diferencia no fue significativa. Trece lactantes precisaron tratamiento para la ROP: 4 en el grupo ClinOleic®

y 9 en el grupo SMOFlipid®. Se observó una tendencia hacia una mayor proporción de lactantes con ROP en etapa 3 y con necesidad de tratamiento en los pacientes que recibieron SMOFlipid®.

El perfil clínico de los 2 grupos de tratamiento fue diferente. En comparación con los prematuros del grupo de ClinOleic®, aquellos con SMOFlipid® tenían una EG inferior, era más probable que hubieran recibido tratamiento prenatal con corticosteroides y presentaban peores puntuaciones CRIB y Apgar. El perfil nutricional sugiere que los pacientes del grupo SMOFlipid® presentaban un peor estado clínico y un mayor riesgo de mortalidad o enfermedad grave que los del grupo ClinOleic®. Los diferentes perfiles de pacientes podrían explicar la mayor incidencia de ROP en etapa 3 y la mayor necesidad de tratamiento en los pacientes que recibieron SMOFlipid®.

Dos estudios de Pawlik et al. atribuyeron los efectos beneficiosos del aceite de pescado sobre la ROP al DHA<sup>11,12</sup>. Se calcula que las necesidades fetales de DHA oscilan entre 40 y 60 mg/kg/d<sup>13,14</sup>. La emulsión SMOFlipid® 20% contiene un 2% de DHA. Por lo tanto, una dosis de 2,5 g/kg/d de lípidos proporcionaría 50 mg de DHA/kg/d, lo que cubriría prácticamente todas las necesidades de los prematuros. Sin embargo, la cantidad de DHA aportada por SMOFlipid® es inferior en los primeros días de vida, y se desconocen los posibles efectos de esta insuficiencia sobre la morbilidad<sup>15</sup>.

Solo 4 estudios han comparado los efectos de la NP que incluye SMOFlipid® y ClinOleic® sobre la ROP y la ROP con necesidad de tratamiento. Unal et al.<sup>3</sup> notificaron en prematuros con SMOFlipid® una incidencia menor, pero no significativa, de ROP (29,5% frente a 32,5%) y de ROP en una etapa  $\geq 2$  (9,4% frente a 11,7%). Zübariouglu et al.<sup>6</sup> observaron una incidencia mayor, pero tampoco significativa, de ROP en una etapa  $\geq 2$  en los lactantes a los que se administró ClinOleic® (34% frente a 20,5%,  $p=0,147$ ). Dos estudios<sup>4,5</sup> no hallaron diferencias en la incidencia y gravedad de la ROP en prematuros que recibían SMOFlipid® o ClinOleic®. Ninguno de estos 4 estudios encontró diferencias significativas en la incidencia de ROP, ROP en una etapa  $\geq 2$  o ROP con necesidad de tratamiento entre los lactantes a los que se administró ClinOleic® o SMOFlipid®. Nuestros resultados concuerdan con estos hallazgos.

Otros más estudios han analizado los efectos de SMOFlipid® y las emulsiones de aceite de soja sobre la ROP y la necesidad de su tratamiento, pero los resultados son contradictorios. Varios estudios han notificado una menor incidencia de ROP en los pacientes a los que se administró SMOFlipid®, pero no se observaron diferencias en la ROP que precisaba tratamiento o en una etapa  $\geq 3$ <sup>3-10,13-17</sup>. Otros 3 estudios<sup>18-20</sup> encontraron una menor incidencia de ROP en el grupo de SMOFlipid®. Sin embargo, dicho resultado podría deberse a la mayor duración de la NP en el grupo con aceite de soja o a la edad gestacional superior del grupo SMOFlipid®.

En el ensayo clínico de Vlaardingerbroek et al.<sup>7</sup>, la ROP en etapa  $\geq 3$  fue más frecuente en los pacientes que recibieron Intralipid® (4% frente a 0% para SMOFlipid®,  $p=0,494$ ). D'Ascenzo et al.<sup>21</sup> compararon los ácidos grasos plasmáticos en lactantes prematuros que recibieron SMOFlipid® e Intralipid®. Los lactantes a los que se administró SMOFlipid® tenían mayores concentraciones plasmáticas de DHA y ácido eicosapentaenoico, pero no hubo casos de ROP en etapa  $\geq 3$  en ninguno de los grupos. Otros 2 estudios también encontraron diferencias no significativas en la incidencia de ROP en etapa  $\geq 3$  durante el uso de NP que incluía SMOFlipid® o Intralipid®<sup>13,22</sup>. Los resultados similares han sido similares para la ROP y la ROP que requiere tratamiento en varios ensayos clínicos<sup>2,23,24</sup>. Por otra parte, Gharehbaghi et al.<sup>25</sup> notificaron una incidencia significativa más baja de ROP en etapa 3 en los pacientes que recibieron SMOFlipid®.

Choudhary et al.<sup>26</sup> también compararon 2 periodos, y hallaron una mayor incidencia de ROP en el grupo de SMOFlipid® respecto al grupo de intralipid® (54% frente a 39%,  $p=0,03$ ). En el estudio de Qian et al.<sup>27</sup> las tasas de ROP en el grupo de SMOFlipid® fue superior que en el grupo de Lipofundin® (60,1% frente a 47,4%,  $p=0,19$ )<sup>28</sup> y de Jackson

et al.<sup>29</sup> Por último, Thanhaeuser et al.<sup>30</sup> informaron de que los lactantes prematuros tratados con SMOFlipid® con un peso al nacer  $< 750$  g a los 12 meses de EG corregida tenían una incidencia de ROP superior a la de los lactantes con el mismo perfil tratados con Intralipid® (85,7% frente a 70%). Sin embargo, la necesidad de tratamiento fue superior en el grupo de Intralipid® (20% frente al 17%).

Nuestro estudio compara los efectos de 2 tipos de emulsiones lipídicas utilizados en la NP sobre el aumento de peso semanal desde el nacimiento hasta las 6 semanas de vida. Los resultados coinciden con los observados en el ensayo clínico de Hsiao et al.<sup>24</sup>, en el que los lactantes tratados con SMOFlipid® ganaron una media de 18,42 g/día. Otros 2 estudios<sup>7,26</sup> notificaron un aumento de peso superior con SMOFlipid® que con Intralipid®.

La principal limitación de nuestro estudio es su diseño retrospectivo, observacional y unicéntrico. Además, no se ha cuantificado el DHA aportado por la dieta enteral, lo que podría modificar los resultados obtenidos. Nuestros hallazgos también pueden haberse estado influidos por las mejoras realizadas en los cuidados neonatales en el transcurso del periodo de estudio.

En conclusión, este estudio retrospectivo no demostró diferencias entre SMOFlipid® en comparación con ClinOleic® sobre la incidencia y la gravedad de la ROP. Son muchos los factores que influyen en los resultados clínicos de los recién nacidos prematuros y, por lo tanto, es muy difícil discernir el efecto de los distintos tipos de emulsiones lipídicas en NP mediante datos observacionales de cohortes retrospectivas. Según nuestros hallazgos, no pueden descartarse efectos beneficiosos de SMOFlipid® sobre otros desenlaces clínicos en lactantes prematuros.

### Contribución a la literatura científica

Aunque SMOFlipid® se asocia con tasas de crecimiento neonatal y una reducción del riesgo de colestasis, los informes sobre sus efectos en la retinopatía del prematuro (ROP) y la necesidad de tratamiento de la ROP son inconcluyentes.

No se ha observado que SMOFlipid® presente efectos beneficiosos sobre la incidencia de la ROP o la necesidad de tratarla, ni sobre el aumento de peso semanal desde el nacimiento hasta las 6 semanas de vida.

Sería aconsejable diseñar ensayos clínicos que investiguen nuevas estrategias capaces de prevenir la ROP o su progresión a una enfermedad más grave.

### Responsabilidades éticas

El estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación clínica del hospital y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (código: MJC-LIP-2017-01).

Los autores declaran que siguieron los protocolos establecidos por sus respectivas instituciones para acceder a los datos de pacientes y que se realizó con el único propósito de llevar a cabo investigación y comunicación científica.

### Financiación

No se recibió financiación específica para este estudio de organismos del sector público, comercial o entidades sin ánimo de lucro.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Declaración de contribución de autoría CRediT

**M. José Cabañas Poy:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Supervision, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data

curation, Conceptualization. **José Bruno Montoro Ronsano:** Writing – original draft, Methodology, Formal analysis. **Félix Castillo Salinas:** Writing – original draft, Formal analysis, Data curation. **Nieves Martín-Begué:** Writing – original draft, Formal analysis, Data curation. **Susana Clemente Bautista:** Writing – original draft, Formal analysis, Conceptualization. **M. Queralt Gorgas Torner:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Methodology.

## Bibliografía

- March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. In: Howson CP, Kinney MV, Lawn JE, editors. *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Geneva: World Health Organization; 2012. [consultado 17 Dic 2019]. Disponible en: <http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204%5Fborntoosoon-report.pdf>.
- Repa A, Binder C, Thanhaeuser M, Kreisli 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](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.11.012).
- 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](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1300644).
- 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](https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.04.004).
- Yıldızdas 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](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2018.07.012).
- 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](https://doi.org/10.1007/s12098-021-03691-y).
- 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](https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000280).
- 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](https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181de210c).
- 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](https://doi.org/10.1177/0884533612454547).
- 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.
- 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](https://doi.org/10.1542/peds.2010-2427).
- 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](https://doi.org/10.1177/0148607113499373).
- Biagetti C, Corraani 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](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.036).
- 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](https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000160542.69840.0F).
- 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 Enteral Nutr*. 2020;44(7):1318–27. doi: [10.1002/jpen.1750](https://doi.org/10.1002/jpen.1750).
- 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.
- 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](https://doi.org/10.1038/s41372-019-0425-7).
- 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](https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.11.010).
- 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](https://doi.org/10.1177/03000605211011805).
- 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 Enteral Nutr*. 2021;45(6):1204–12. doi: [10.1002/jpen.2011](https://doi.org/10.1002/jpen.2011).
- 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.
- 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](https://doi.org/10.1038/s41372-020-0710-5).
- Techaratid 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.
- 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](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.929).
- Gharehbaghi G, Mohagheghi P, Sedaghat A, Riazzi-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](https://doi.org/10.4103/JOCO.JOCO_23_20).
- 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](https://doi.org/10.1007/s00431-018-3112-3).
- 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](https://doi.org/10.6133/apjcn.202009_29(3).0014).
- 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](https://doi.org/10.1055/s-0039-1701026).
- 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 Enteral Nutr*. 2021;45(2):339–46. doi: [10.1002/jpen.1843](https://doi.org/10.1002/jpen.1843).
- 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](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.056).