



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

Omega 3 Mejora la Evolución Clínica del Síndrome
de Distress Respiratorio Agudo

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA

DR. MORALES EUAN ROBERTO IVAN

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD DE**

MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

ASESOR DE TESIS

DR. JOSÉ ANTONIO LEYVA ISLAS



ISSSTE

**NÚMERO DE REGISTRO
091.2013**

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DR. FELIX OCTAVIO MARTINEZ ALCALA
COORDINADOR DE CCAPADESI**

**DR. GUILBALDO PATIÑO CARRAZA
JEFE DE ENSEÑANZA**

**DRA. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACION**



DR. ROBERTO BRUGADA MOLINA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN MEDICINA DEL ENFERMO
EN ESTADO CRÍTICO

DR. JOSE ANTONIO LEYVA ISLAS
ASESOR DE TESIS

INDICE

RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	7
INTRODUCCIÓN.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	11
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	13
ANTECEDENTES.....	14
PACIENTES Y METODOS.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIÓN.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

RESUMEN

El Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) es una entidad frecuente en la unidad de cuidados intensivos que frecuentemente requiere apoyo mecánico ventilatorio. A pesar de los avances de la tecnología médica y los descubrimientos en la fisiopatología de esta entidad, hasta el momento hay pocas intervenciones que han demostrado eficacia para el tratamiento de estos pacientes. La única intervención hasta el momento benéfica es el uso de medidas de protección pulmonar y de ellas el uso de volúmenes corrientes bajos 6ml/kg de peso ideal. Se han realizado estudios con el uso de omega 3 obteniendo disminución de marcadores de inflamación y diversas respuestas en cuanto al nivel de oxigenación. El objetivo de este estudio fue determinar si su uso enteral durante 7 días mejora la evolución clínica del SDRA y disminuye los marcadores de inflamación.

Pacientes y Métodos: Se llevó a cabo un estudio longitudinal, prospectivo comparativo y aleatorizado. Se realizó un estudio aleatorio que incluyó 60 pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos HRLALM. Hombres y mujeres de 16 a 75 años de edad. Con daño pulmonar agudo en periodo menor de 24hrs en ventilación mecánica con infiltrados pulmonares en rx de tórax, relación PaO₂/FIO₂ menor de 200 (kirby), distensibilidad pulmonar menor de 60 y ausencia de insuficiencia cardíaca descartada por ecocardiografía o presión capilar pulmonar menor de 18mmHg, de etiología diversa. Se mantuvieron las pautas de tratamiento convencional establecido hasta la fecha para el manejo de estos pacientes como son volumen corriente de 6ml/kg de peso ideal, presión meseta menor de 30, con meta de oxemia mayor de 55mmHg y saturación arterial de oxígeno mayor de 90%. Se inició tratamiento con apoyo nutricional a base de ácidos grasos omega 3 añadidos a la nutrición enteral conveniente para cada paciente de acuerdo a su patología, consistiendo en el 10% del requerimiento de lípidos. Se excluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca y se determinó PCR, distensibilidad dinámica (Cdyn), presión positiva al final de espiración (PEEP), Rx tórax, Kirby al inicio y final de la observación en casos y controles.

Resultados: Se incluyeron 60 pacientes; 27(46 %) fueron hombres y 33 (53 %) mujeres. El rango de edad fue de 27 – 82, con una media de 54 años. Se realizó análisis mediante SPSS utilizando prueba U Mann-Whitney por las características de los resultados y la población estudiada.

Para la comparación en el cambio de distensibilidad dinámica entre el grupo de tratamiento no se obtuvo diferencia con el uso de omega 3 y los controles tratados únicamente con medidas de protección pulmonar con p 0.953. En el caso de la medición del cambio de PEEP se observa una diferencia significativa en el grupo tratado con omega 3, obteniéndose una disminución de la cantidad de PEEP con una p 0.014 partiendo de grupos inicialmente iguales. En la medición de PCR y cambios en los cuadrantes afectados en la rx de tórax no existe diferencia significativa entre grupos que recibieron tratamiento y los que no con una p 0.398 y 0.067 para PCR y Rx tórax respectivamente. En el caso del índice de Kirby podemos notar que en los resultados finales no hubo diferencia entre grupos tratados con omega 3 ya que obtenemos una p 0.636. En el dato de cuantificación del puntaje de APACHE II podemos notar que los grupos fueron homogéneos con similar índice de gravedad. Es importante recalcar que en ningún grupo se logró retirar de ventilación

mecánica antes de 8 días, así como tampoco se presentaron defunciones, por lo que no fue posible realizar comparaciones en ese sentido.

Conclusiones: No se demostró mejoría estadística, solo en disminución de requerimiento de PEEP, se necesita realizar una investigación con omega 3 parenteral y medición directa de mediadores de inflamación en lavado bronquioalveolar para demostrar eficacia o inutilidad del tratamiento.

Palabras clave: Síndrome de distress respiratorio agudo, distensibilidad dinámica, índice de Kirby.

ABSTRACT

The acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a frequent entity on the intensive care units around the world that frequently requires mechanical ventilatory support. In spite of the technologic medical advances and the discoveries in the pathophysiology of this entity, to this time there are few interventions that have proved efficacy for the treatment of these patients. The only intervention until this time that has proved benefits is the use of pulmonary protection measures and among them the usefulness of low current tidal volumes in the range of 6 ml per kg of ideal weight. It has been realized studies with the use of omega 3 that lower the levels of inflammation markers and a number of responses in behalf of the oxygenation levels. The objective of this study is to determine if the parenteral use of omega 3 for 7 days improves the clinical evolution of the ARDS and the inflammation markers.

Methods: We conducted a longitudinal, analytical, comparative, controlled study. With an alleatorized study that includes 60 patients of the Critical Care Unit in Regional Hospital Adolfo Lopez Mateos, women and men of 16 to 75 years old. With acute lung injury in less than 24hrs time on mechanical ventilation with pulmonary infiltrates on chest X ray, PaO₂/FIO₂ ratio (Kirby index) less than 200, less than 60 dynamic lung compliance and absence of heart failure ruled by echocardiography or pulmonary capillary wedge pressure less than 18 mmHg, etiology diverse. Remained conventional treatment regimens established so far for the management of these patients such as volume current tidal 6ml/kg ideal weight, plateau pressure less than 30cmH₂O with higher oxemia goal of 55 mmHg and arterial oxygen saturation greater than 90%. Treatment was initiated with nutritional support based omega 3 added to enteral nutrition appropriate for each patient according to their condition, consisting of the 10% lipid requirement. We excluded patients with heart failure and CRP, positive-end expiratory pressure, chest X-ray, Kirby index were determined at the beginning and end of the observation in cases and controls.

Results: The study included 60 patients 27 (46%) were men and 33 (55%) women. The age range was 27 to 82 years old, with an average of 54 years. Analysis was performed using SPSS using Mann-Whitney test for the characteristics of the study population and results.

For comparison in the change of dynamic lung compliance between the treatment group difference was not obtained with the use of the omega 3 and controls treated only with lung protective measures p 0.953. For measuring change of PEEP significant difference is observed in the group treated with omega 3, resulting in a decrease in the amount of PEEP starting with p 0.014 initially equal groups. In the measurement of CRP and changes in quadrants affected in the chest radiograph no significant difference between treatment groups receiving and not with p 0.398 and 0.067 for CRP and chest X-ray respectively. For the Kirby index we can see in the final results did not differ between groups treated with omega 3 and we get a p 0.636. The quantification data APACHE II can notice that the groups were homogeneous with similar severity index. Importantly, in no group achievement withdraw mechanical

ventilation within 8 days and again no deaths, so comparisons were not possible in this regard.

Conclusions: No statistical improvement was demonstrated, only PEEP decreased requirement. We need to conduct an investigation with parenteral omega 3 and direct measurement of inflammatory mediators in bronchoalveolar lavage to demonstrate treatment efficacy or futility.

Keywords: Acute respiratory distress syndrome, dynamic lung compliance, Kirby index.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Distress Respiratorio Agudo es una entidad frecuente en la unidad de cuidados intensivos que frecuentemente requiere apoyo mecánico ventilatorio. A pesar de los avances de la tecnología médica y los descubrimientos en la fisiopatología de esta entidad, hasta el momento hay pocas intervenciones que han demostrado eficacia para el tratamiento de estos pacientes. La única intervención hasta el momento benéfica es el uso de medidas de protección pulmonar y de ellas el uso de volúmenes corrientes bajos 6ml/kg de peso ideal. Otras medidas como maniobras de reclutamiento alveolar, ventilación de alta frecuencia, óxido nítrico, posición prona, oxigenación con membrana extracorpórea entre otras hasta el momento siguen demostrando resultados variables motivo de debates.

Así también el uso de ciertos nutrientes como ácidos grasos poliinsaturados derivados de aceites de pescado (omega 3) presentan resultados variables en estudios escasos donde la mayor tendencia es demostrar mejoría en cuanto a oxigenación y disminución de la estancia en terapia intensiva, disminución de tiempo de ventilación mecánica y mejoría de distensibilidad pulmonar, el objetivo del estudio fue estudiar la respuesta de nuestra población a dicho tratamiento en comparación a el uso único de medidas de protección pulmonar.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) es un conjunto de manifestaciones clínicas y alteraciones fisiológicas caracterizado por edema pulmonar no cardiogénico, inflamación pulmonar, hipoxemia y disminución de la distensibilidad pulmonar. Su incidencia es de 3-8 casos por 100,000. Se han realizado estudios utilizando preparados comerciales para alimentación enteral con EPA, DHA y GLA donde se demuestran reducción de proceso de inflamación así como de la estancia en terapia intensiva, reducción de los días de ventilación mecánica, mejoría de la hipoxemia, disminución de mortalidad 16% VS 25% en pacientes tratados y no tratados, sin haber establecido homogeneidad en dosis de nutrientes omega 3. En nuestro servicio se presentan alrededor de 4 casos por mes asociados a sepsis abdominal y daño pulmonar primario como neumonía con mortalidad de 25% secundaria a complicaciones derivadas de hipoxemia; acidosis metabólica, choque refractario. En nuestro servicio no se ha probado este tipo de tratamiento y se obtendrían beneficios clínicos y económicos si se disminuyen los días en ventilación mecánica y la estancia hospitalaria.

JUSTIFICACIÓN

El Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) es un conjunto de manifestaciones clínicas y alteraciones fisiológicas caracterizado por edema pulmonar no cardiogénico, inflamación pulmonar, hipoxemia y disminución de la distensibilidad pulmonar. Su incidencia es de 3-8 casos por 100,000. Se han realizado 2 estudios (Gader y cols, Singer y cols) en pacientes con daño pulmonar agudo y SDRA, así como un estudio en sepsis (Pontes Aruda y cols.), utilizando preparados comerciales para alimentación enteral con EPA, DHA y GLA donde se demuestran reducción de la estancia en terapia intensiva, reducción de los días de ventilación mecánica, mejoría de la hipoxemia, disminución de mortalidad 16% VS 25% en pacientes tratados y no tratados, respectivamente en uno de los estudios, en otro se incrementa la mortalidad a 28 días (75%) y en el otro estudio se incrementa la sobrevida 53% VS 33% con y sin tratamiento, así como disminución de la estancia en terapia intensiva, los días de ventilación mecánica y disminución de la progresión a falla de otros órganos. En nuestro servicio se presentan alrededor de 4 casos por mes asociados a sepsis abdominal y daño pulmonar primario como neumonía con mortalidad de 25% secundaria a complicaciones derivadas de hipoxemia; acidosis metabólica, choque refractario. En nuestro servicio no se ha probado este tipo de tratamiento.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Hipótesis: El uso de omega 3 mejora la evolución del Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA)

HIPÓTESIS NULA

Hipótesis nula: Omega 3 interviene en la evolución del Síndrome de Distress Respiratorio Agudo

HIPÓTESIS ALTERNATIVA

Hipótesis alternativa: Omega 3 no interviene en la evolución del Síndrome de Distress Respiratorio Agudo.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Mejorar la evolución clínica del Síndrome de Distress Respiratorio Agudo con el uso de Omega 3

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Observar la disminución de reactantes de fase aguda PCR, VSG
- Observar mejoría en parámetros de ventilación mecánica Distensibilidad pulmonar, índice oxigenación (PaO_2/FIO_2), disminución de infiltrados pulmonares.

ANTECEDENTES

El Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) es un conjunto de manifestaciones clínicas y alteraciones fisiológicas caracterizado por edema pulmonar no cardiogénico, inflamación pulmonar, hipoxemia y disminución de la distensibilidad pulmonar.^{1,2} Su incidencia es de 3-8 casos por 100,000,¹ contando con factores de riesgo como; sepsis, trauma, multitransfusión, alcoholismo, aspiración de contenido gástrico, toxinas, pancreatitis, inhalación de tóxicos daño por reperfusión y ventilación mecánica, principalmente cambios en cuanto a volúmenes corrientes elevados, presión espiratoria positiva final baja y elevado aporte de oxígeno.¹

En la fisiopatología de esta entidad característicamente se presenta incremento de la permeabilidad vascular pulmonar, permitiendo el paso de líquido y proteínas hacia los alveolos alterando su funcionalidad y favoreciendo rigidez de la distensibilidad pulmonar ya que también incrementa la síntesis de fibrina a partir de estimulación por neutrófilos y citocinas pro inflamatorias como IL-6, IL-1, TNF y radicales libres de oxígeno así como óxido nítrico a partir de la óxido nítrico reductasa. Factor de crecimiento β , proteína de shock de calor, factor activador de plaquetas también contribuyen a incrementar la permeabilidad capilar y penetración celular de la membrana alveolar.^{3,4}

Los ácidos grasos omega 3 derivados del aceite de pescado se han relacionado como tratamiento de enfermedades en donde la base fisiopatológica incluye inflamación como enfermedad coronaria, diabetes mellitus, cáncer, artritis, enfermedades autoinmunes, hipertensión arterial sistémica.⁵ Tomando como base que la actividad inflamatoria descontrolada es favorecida por mediadores de la inflamación derivados de lípidos llamados eicosanoides, derivados de la membrana leucocitaria ya que esta contiene hasta 30% de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga principalmente omega 6 ácido araquidónico y omega 9 ácido oleico, los cuales incrementan con dietas occidentales, en menor proporción las membranas celulares humanas contienen ácidos grasos omega 3 ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), estos últimos favorecen el funcionamiento cerebral y ocular así como efecto antiinflamatorio.^{3,4,6} La importancia de esto radica en que una vez activados leucocitos y macrófagos se incrementa la producción de ácidos grasos libres a partir de omega 6 y 9, los cuales serán utilizados para la producción de citocinas proinflamatorias (eicosanoides, leucotrieno B₄, prostaglandina E₂, tromboxano A₂) favoreciendo activación plaquetaria, reclutamiento leucocitario, liberación de radicales libres, incremento de la permeabilidad endotelial vascular y epitelial, vasodilatación, fiebre.^{3,6,8,9} Los ácidos grasos omega 3 poliinsaturados captan ácidos grasos libres y disminuyen la producción de estas citocinas proinflamatorias 40-70% por falta de sustrato, así también producen citocinas inflamatorias de menor importancia como prostaglandina E₃ y leucotrienos B, además administrados de manera exógena también disminuyen la síntesis de factor de necrosis tumoral α (TNF α) y factor nuclear kappa β (NF-k β).^{3,8,9,10} Otro mecanismo de acción antiinflamatoria tiene que ver con incremento de la producción de moléculas llamadas resolvinas, protectinas y maresinas, las cuales también

disminuyen la producción de NF- κ B y compiten por los receptores de leucotrienos B4.
2,3,4,12

Se han realizado 2 estudios (Gader y cols, Singer y cols) en pacientes con daño pulmonar agudo y SDRA, así como un estudio en sepsis (Pontes Aruda y cols.), utilizando preparados comerciales para alimentación enteral con EPA, DHA y GLA donde se demuestran reducción de la estancia en terapia intensiva, reducción de los días de ventilación mecánica, mejoría de la hipoxemia, disminución de mortalidad 16% VS 25% en pacientes tratados y no tratados, respectivamente en uno de los estudios, en otro se incrementa la mortalidad a 28 días (75%) y en el otro estudio se incrementa la sobrevida 53% VS 33% con tratamiento, así como la disminución de estancia en terapia intensiva, los días de ventilación mecánica y disminución de la progresión a falla de otros órganos.^{2,9,10,11} Dentro del tratamiento convencional del Síndrome de Distress Respiratorio Agudo se manejan estrategias como volumen corriente de 4-6ml/kg de peso ideal, maniobras de reclutamiento y modalidades de ventilación como alta frecuencia o ventilación con liberación de presión de la vía aérea, así como esteroides que no han demostrado contundencia en el tratamiento, así también se han determinado marcadores experimentales de daño pulmonar que indican de manera precoz severidad.^{12,13,14,15} Sin embargo, las dosis de ácidos omega 3 fueron variables y no se especifican momentos de inicio del tratamiento, lo que posiblemente contribuya a malos resultados en uno de los tres estudios, por lo tanto el objetivo de nuestro estudio es establecer que el uso de Omega 3 en el Síndrome de Distress Respiratorio Temprano disminuye los días de evolución y como objetivos secundarios; observar disminución en reactantes de fase aguda como respuesta al tratamiento y establecer una dosis de ácidos omega 3 para este propósito.

PACIENTES Y METODOS

Una vez que el protocolo se aceptó por el Comité de Ética e Investigación institucional, se llevó a cabo el presente proyecto con diseño longitudinal, prospectivo comparativo y aleatorizado. Se realizó un estudio aleatorio que incluyó 60 pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos. Hombres y mujeres de 16 a 75 años de edad. Con daño pulmonar agudo en periodo menor de 24hrs en ventilación mecánica con infiltrados pulmonares en rx tórax, relación PaO₂/FIO₂ menor de 200, distensibilidad pulmonar menor de 60 y ausencia de insuficiencia cardiaca descartada por ecocardiografía o presión capilar pulmonar menor de 18mmHg, de etiología diversa. Se mantuvieron las pautas de tratamiento convencional establecido hasta la fecha para el manejo de estos pacientes como son volumen corriente de 6ml/kg de peso ideal, presión meseta menor de 30, con meta de oxemia mayor de 55mmHg y saturación arterial de oxígeno mayor de 90%. Se inició tratamiento con apoyo nutricional a base de ácidos grasos omega 3 añadidos a la nutrición enteral conveniente para cada paciente de acuerdo a su patología, consistiendo en el 10% del requerimiento de lípidos. El grupo control incluyo 30 de los 60 pacientes con las mismas características, seleccionados de manera aleatoria, pero únicamente se les ofreció el tratamiento convencional. Se excluyeron a pacientes con más de 24hrs de evolución del SDRA, pacientes provenientes de otra unidad hospitalaria, pacientes con APACHE II mayor a 25 puntos, pacientes con lesiones pulmonares previas como fibrosis pulmonar, neumopatía obstructiva crónica, insuficiencia cardiaca, cavernas y bulas.

Se identificó a los pacientes sujetos de estudio mediante Rx tórax, determinando gasometría arterial, midiendo distensibilidad pulmonar y presiones de vía aérea con el ventilador, se colocó catéter Swan Ganz para medir presión capilar pulmonar o se realizó ecocardiograma para descartar insuficiencia cardiaca. Se administró complemento nutricional omega 3 enteral grupo de estudio además del tratamiento convencional y el grupo control únicamente conto con tratamiento convencional mencionado previamente (medidas de protección pulmonar), se registraron las cifras de reactantes de fase aguda (PCR). Se registró APACHE II inicial.

RESULTADOS

. Se incluyeron 60 pacientes; 27(46 %) fueron hombres y 33 (53 %) mujeres. El rango de edad fue de 27 – 82, con una media de 54 años.

Se realizó análisis mediante SPSS utilizando prueba U Mann-Whitney por las características de los resultados y la población estudiada. Se realizaron comparaciones entre índices de Kirby, PEEP, PCR, RX tórax, distensibilidad dinámica (Cdyn) al inicio y final del periodo de observación (8 días) entre los 2 grupos obteniendo los siguientes resultados:

Para la comparación en el cambio de distensibilidad dinámica entre el grupo de tratamiento no se obtuvo diferencia con el uso de omega 3 y los controles tratados únicamente con medidas de protección pulmonar con p 0.953 partiendo de grupos con características similares. Tabla 1

En el caso de la medición del cambio de PEEP se observa una diferencia significativa en el grupo tratado con omega 3, obteniéndose una disminución de la cantidad de PEEP con una p 0.014 partiendo de grupos inicialmente iguales. Tabla 2

En la medición de PCR y cambios en los cuadrantes afectados en la radiografía de tórax no existe diferencia significativa entre grupos que recibieron tratamiento y los que no con una p 0.398 y 0.067 para PCR y Rx tórax respectivamente, partiendo desde igualdad de características en ambos grupos. Tabla 3 y 4.

En el caso del índice de Kirby podemos notar que en los resultados finales no hubo diferencia entre grupos tratados con omega 3 ya que obtenemos una p 0.636, sin embargo los grupos no fueron homogéneos desde el principio notándose mayor descenso del índice de Kirby inicial en el grupo de omega 3 (86) en relación al control (118) con diferencias estadísticamente significativas p 0.000. Observando esto en las tablas 5 y 6.

En el dato de cuantificación del puntaje de APACHE II podemos notar que los grupos fueron homogéneos con similar índice de gravedad. Es importante recalcar que en ningún grupo se logró retirar de ventilación mecánica antes de 8 días, así como tampoco se presentaron defunciones, por lo que no fue posible realizar comparaciones en ese sentido.

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de codyno es la misma entre las categorías de tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,589	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de codyno es la misma entre las categorías de tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,953	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es 05.

Tabla 1 Distensibilidad dinámica

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de peepio es la misma entre las categorías de tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,252	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de peepfo es la misma entre las categorías de tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,014	Rechazar la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es

Tabla 2. Nivel de PEEP

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de porfo es la misma entre las categorías de tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,359	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de porfo es la misma entre las categorías de tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,398	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

Tabla 3. Nivel de PCR

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de pfo es la misma entre las categorías de tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,059	Retener la hipótesis nula.
2	La distribución de pfo es la misma entre las categorías de tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,067	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,05

Tabla 4. Cuadrantes afectados en Rx tórax

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de kirbyio es la misma entre las categorías de tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,000	Rechazar la hipótesis nula.
2	La distribución de kirbyfo es la misma entre las categorías de tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,636	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es

Tabla 5. Índice de Kirby

Estadísticos de grupo

	tratamiento	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
kirbyio	sin omega	30	118,27	26,892	4,910
	con omega	30	86,57	24,417	4,458
kirbyfo	sin omega	30	197,90	37,375	6,824
	con omega	30	194,90	51,249	9,357

Tabla 6. Índice de Kirby medias iniciales y finales

Resumen de prueba de hipótesis

	Hipótesis nula	Test	Sig.	Decisión
1	La distribución de apacheio es la misma entre las categorías de tratamiento.	Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes	,151	Retener la hipótesis nula.

Se muestran las significancias asintóticas. El nivel de significancia es ,

Tabla 7. APACHE II

DISCUSIÓN

En nuestro estudio los resultados contrastan con los obtenidos en otras publicaciones previamente realizadas en pacientes con SDRA y tratados con ácidos grasos omega 3 mediante vía enteral, nosotros no encontramos diferencias en cuanto a mejoría de oxigenación, distensibilidad, días fuera de ventilación mecánica entre grupos control y experimental a diferencia de lo referido por Gadek et al. Quienes realizaron un estudio con 146 pacientes y el ensayo fue doble ciego encontrando mejoría en cuanto a la PaO₂/Fio₂ (índice Kirby, p 0.05) y días fuera de ventilación mecánica 4.9 días (p 0.02), en un periodo de tratamiento de 4-7 días, en nuestro estudio de 8 días de tratamiento ningún paciente se pudo retirar de la ventilación mecánica en los casos y controles en estudio. La única mejoría relacionada en nuestro grupo de tratamiento fue en relación al menor PEEP utilizado al final del ensayo con una diferencia significativa con una p 0.014, lo cual sugiere que pudiera tener utilidad y tal vez faltó una muestra más grande. Por otro lado analizando las medias en cuanto a índice de Kirby al final de tratamiento en nuestro estudio no hubo diferencia aparente, sin embargo si se toma en cuenta que no hubo similitud de grupos entre casos y controles en relación al índice de Kirby inicial, que en el grupo control fue mayor, los resultados pueden ser diferentes ya que la proporción de cambio fue de 79 y 118 entre controles y casos respectivamente. Pontes et al realizaron un estudio doble ciego con 156 pacientes con la finalidad de evaluar la mortalidad en pacientes sépticos notando disminución de la misma 32.7 VS 52.1% en pacientes tratados con omega 3, como objetivo secundario observaron mejoría en oxigenación y disminución en días de ventilación mecánica.¹⁶ A diferencia de los criterios de inclusión en nuestro estudio, los autores previamente mencionados incluyeron pacientes con índice de Kirby menores de 300 y en nuestro estudio con índices de Kirby menor de 200, quizás siendo esta la razón de porque la mayoría de nuestros resultados se muestran sin diferencia significativa entre casos y controles.¹⁶ El estudio EDEN por otra parte, terminado en 2011 incluyó 1000 pacientes con un periodo de observación y tratamiento, su objetivo fue comparar alimentación enteral trófica suplementada con omega 3 y alimentación enteral total sin suplemento, sin encontrar diferencias entre los días libres de ventilación mecánica p 0.1 y mortalidad p 1, cabe recalcar que este no fue el objetivo principal de este estudio, sin embargo lo mencionamos ya que el número de pacientes analizado fue representativo y se dieron a la tarea de incluir el análisis de datos referente a ventilación mecánica en pacientes con SDRA.^{17,18}

En el estudio de Todd et al. se realizó un estudio multicéntrico con 272 pacientes a los cuales se les dio alimentación enteral enriquecida con omega 3 y anti oxidantes administrando el suplemento omega 3 dos veces por día en donde el objetivo principal fue determinar si se disminuían los días con ventilación mecánica, en este estudio se refiere que no hay beneficio en oxigenación ni en disminución de días de ventilación mecánica y por el contrario concluyen que puede ser dañino, sin embargo en el análisis de datos de este estudio, se reportan días libres de ventilación

mecánica 14 vs 17 con una p 0.02, días sin falla hepática, renal o cardiovascular 12 vs 15.5 con una p 0.02, sin reportar incremento en la mortalidad ni reacciones adversas, por lo que no se sustentan las conclusiones, además de que el mismo autor refiere que se detuvo el estudio por falta de utilidad en las observaciones y no por incremento en morbimortalidad.¹⁹

Como podemos observar en los resultados relacionados a PCR tampoco hubo diferencias entre casos y controles, nosotros tomamos en cuenta este marcador de inflamación inespecífico ya que es el único recurso con el que contamos en la unidad, sin embargo tal vez hubiéramos encontrado diferencias entre grupos si se pudiera determinar en esta unidad mediadores de inflamación en lavado bronquioalveolar y otro tipo de marcadores séricos de inflamación séricos. Como se demostró en el estudio de Leak et al. en donde se administraron ácidos grasos omega 3 en pacientes con SDRA y se realizó lavado bronquioalveolar con determinación de IL-8 y leucotrieno B4, además de conteo de células inflamatorias, índice de Kirby, encontrando disminución significativa de marcadores de inflamación IL-8, leucotrieno B4 en el grupo tratado con omega 3, obteniendo mejoría en oxigenación y disminución de la incidencia de complicaciones 8% VS 28% (p 0.015)²⁰ Así también se ha demostrado la disminución de otros marcadores de inflamación a nivel sérico como Joan Sabater et al. en donde se administró infusión de ácidos grasos omega 3 por un periodo de 12hrs notando disminución de leucotrieno B4, tromboxano B2, 6 ceto-prostaglandina F1a respecto al grupo control e incluso se menciona que se pudiera utilizar como inmunomodulador.²¹ Eric R. Patch et al demostró disminución de ceruloplasmina, proteínas, índice de permeabilidad vascular, IL 8, leucotrieno B4, factor de necrosis tumoral alfa, IL-6 en lavado bronquioalveolar e incremento del índice de oxigenación, a los cuales se les administro omega 3 por 4-7 días.²²

Consideramos que la falta de respuesta estadísticamente significativa en nuestro estudio se encuentra relacionada a la vía de administración del suplemento omega 3, limitado a vía enteral ya que no contamos con el producto para administración intravenosa la cual se ha demostrado que es segura^{21,23} y debe ser más efectiva, ya que los inconvenientes de un paciente con SDRA y choque séptico es la disminución del flujo esplácnico con incremento de las cantidades de residuo gástrico e íleo y por lo tanto la interrupción de la alimentación enteral que es el vehículo para la administración del suplemento, este tipo de complicaciones fue demostrado en el estudio EDEN¹⁷, así también se altera la velocidad de absorción y el tiempo de inicio de acción se prolonga hasta 2 semanas, en comparación a las respuestas observadas durante la administración intravenosa en infusión continua²³. Respecto a la información previamente realizada y analizada consideramos se requiere un estudio en donde se utilice omega 3 parenteral por un periodo de 4-7 días y no solo 12hrs, detección de respuesta a inflamación mediante lavado bronquioalveolar además de observación de índices clínicos de oxigenación, como los que se

analizaron en esta investigación, para poder concluir las indicaciones, contraindicaciones y beneficios precisos del uso de ácidos grasos omega 3 en el síndrome de distress respiratorio agudo, lo cual permitirá disminuir las probabilidades de sesgos que dejen margen a dudas sobre la utilidad del tratamiento.

CONCLUSIONES

El estudio realizado sirvió como pauta para conocer los parámetros óptimos con los cuales realizar un nuevo protocolo de investigación para determinar la utilidad de los suplementos omega 3, ya que consideramos que a pesar de que en la mayoría de los parámetros utilizados para análisis no hubo diferencia significativa entre casos y controles, existen en la literatura médica muchos estudios a favor y otros indeterminados sobre el uso de ácidos grasos omega 3, observando que la mayor respuesta se obtiene con un tratamiento sostenido durante 4-7 días y de preferencia por vía parenteral ya que la respuesta se observa en horas. Además de observar los índices de oxigenación y distensibilidad como parámetros de mejoría, también se debe analizar la respuesta inflamatoria en lavado bronquioalveolar. Sin duda es factible realizar dicho protocolo, en el que los resultados pueden tener el peso estadístico necesario para ser utilizado como referencia a nivel internacional.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Pathology of Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Clinical–Pathological Correlation Oscar Penuelas, MDa, Jose´ Antonio Aramburu, Clin Chest Med 27 (2006) 571–578
- 2.- Management of acute lung injury and acute respiratory distress, syndrome in children, Adrienne G. Randolph, MD, MSc, Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 8
- 3.-Fish Oil in Critical Illness: Mechanisms and Clinical Applications, critical care clinics 2010
- 4.-Effects of an omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion on eicosanoid synthesis in acute respiratory distress syndrome (ARDS): A prospective, randomized, double-blind, parallel group study. Joan Sabater^{1,5}, Joan Ramon Masclans^{1,5}, Judit Sacanell 2011, nutrition and metabolism
- 5.-Clinical Guidelines and Nutrition Therapy: Better Understanding and Greater Application to Patient Care, Stephen A. McClave, MDa,* , Ryan T. Hurt, MD^{b,c,d} critical care 2010
- 6.-Specialized Nutrition Support., DOINA KULICK, MD, MS, 2011 American Academy of Family Physicians
- 7.- Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Executive Summary Robert G. Martindale, MD, PhD; Stephen A. McClave, Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 5
- 8.- Immunomodulation by n-3- versus n-6-rich lipid emulsions in murine acute lung injury—Role of platelet-activating factor receptor, Martina Barbara Schaefer, MD; Juliane Ott, DVM; Crit Care Med 2007 Vol. 35, No. 2
- 9.- Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in the fetal pulmonary circulation* Ali Houeijeh, MD; Estelle Aubry, MD; He´ le` ne Coridon, Crit Care Med 2011 Vol. 39, No. 6
- 10.- The n-3 polyunsaturated fatty acids: Another option in the management of persistent pulmonary hypertension of the newborn?* Crit Care Med 2011 Vol. 39, No. 6
- 11.- The Role of CT-scan Studies for the Diagnosis and Therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome Luciano Gattinoni, MD, FRCP* , Pietro Caironi, Clin Chest Med 27 (2006) 559–570
- 12.- Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis* Benjamin M. P. Tang, PhD; Jonathan C. Craig, Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 5
- 13.- Pentraxin 3 in acute respiratory distress syndrome: An early marker of severity* Tommaso Mauri, MD; Andrea Coppadoro, Crit Care Med 2008 Vol. 36, No. 8
- 14.- Therapeutic strategies for severe acute lung injury Janet V. Diaz, MD; Roy Brower, MD; Carolyn S. Calfee, Crit Care Med 2010 Vol. 38, No. 8
- 15.- Current Role of High Frequency Oscillatory Ventilation and Airway Pressure Release Ventilation in Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome Chuin Siau, MBBS, MRCPa,1, Thomas E. Stewart, Clin Chest Med 29 (2008) 265–275

-
- 16.- Enteral omega 3 in acute respiratory distress syndrome. Pierre Singer et al. *Curr Open Clin Nutr Metab Care* 2009 12:123-128
 - 17.- Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury, The EDEN randomized trial. Todd et al. *JAMA*, February 22/29, 2012—Vol 307, No. 8 *JAMA*, February 22/29, 2012—Vol 307, No. 8
 - 18.- ARDS network (NHLBI) Successes and challenges in ARDS clinical research. B Taylor et al. *Crit Care Clin* 27 (2011) 459–468
 - 19.- Enteral omega 3 fatty acid, linoleic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. Todd et al. *JAMA*. 2011;306(14):1574-1581
 - 20.- Lipids in the nutritional support of the critically ill patients. Michell Hasselman et al. *Current Opinion in Critical Care* 2004, 10:449–455
 - 21.- Effects of an omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion on eicosanoid synthesis in acute respiratory distress syndrome (ARDS): A prospective, randomized, double-blind, parallel group study. Sabater et al. *Nutrition & Metabolism* 2011, 8:22
 - 22.- Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, α -linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. Eric R. Patch et al. *Crit Care Med* 2003 Vol. 31, No. 2
 - 23.- Effects on hemodynamics and gas exchange of omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion in acute respiratory distress syndrome (ARDS): a prospective, randomized, double-blind, parallel group study. Joan Sabater et al. *Lipids in Health and Disease* 2008, 7:39