



Facultat de Medicina
Departament de Medicina

Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). El papel de los eicosanoides y su modulación mediante una nutrición parenteral enriquecida con ácidos grasos omega-3.

Tesis presentada por Joan Sabater Riera para optar
al grado de doctor en Medicina por la
Universitat Autònoma de Barcelona

- **Directores de la Tesis:**

Dr. Joan Ramon Masclans Enviz.

Dra. Mercè Planas Vila.

- **Tutor de la Tesis:**

Dr. Ferran Morell Brotad.

Barcelona, julio 2014

I. Índice.

I. Índice.....	3
II. Introducción.....	9
1. Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.....	11
1.1. Definición y criterios diagnósticos.....	11
1.2. Epidemiología.....	16
1.3. Etiología.....	20
1.4. Fisiopatología.....	22
1.4.1. Lesión del endotelio pulmonar.....	24
1.4.2. Lesión epitelial.....	25
1.4.3. Lesión mediada por neutrófilos.....	27
1.4.4. Lesión mediada por citoquinas.....	29
1.4.5. Lesión inducida por oxidación.....	30
1.4.6. Coagulación en el SDRA.....	31
1.4.7. Alveolitis fibrosante.....	32
1.4.8. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica.....	33
1.5. Tratamiento.....	35
1.5.1. Ventilación mecánica en el SDRA.....	36
1.5.2. PEEP.....	41
1.5.3. Decúbito prono.....	44
1.5.4. Maniobras de reclutamiento alveolar.....	46
1.5.5. Alternativas ventilatorias no convencionales	47
1.5.5.1. Ventilación de alta frecuencia.....	47
1.5.6. Soporte extracorpóreo.....	48
1.5.7. Estrategias farmacológicas.....	49
1.5.7.1. Bloqueantes neuromusculares.....	49
1.5.7.2. Vasodilatadores.....	50
1.5.7.2.1. Óxido nítrico.....	50
1.5.7.2.2. Prostanoides.....	51
1.5.7.3. Agentes antiinflamatorios.....	52
1.5.7.3.1. Corticoides.....	52
1.5.7.3.2. Ketoconazol.....	53
1.5.7.3.3. Lisofilina y pentoxifilina.....	53
1.5.7.3.4. Silvestat.....	54

1.5.7.3.5. Antioxidantes.....	54
1.5.7.3.7. β_2 adrenérgicos.....	55
1.5.8. Balances de fluidos.....	56
1.5.9. Surfactante exógeno.....	57
1.5.10. Células madre mesenquimales	57
1.5.11. Otras estrategias.....	58
2. Emulsiones lipídicas.....	59
2.1. Ácidos grasos.....	59
2.1.1. Biosíntesis de los AGPI de cadena larga.....	62
2.2. Mediadores lipídicos de la inflamación.....	65
2.2.1. Biosíntesis de los eicosanoides.....	66
2.2.1.1. Biosíntesis de los prostanoïdes.....	67
2.2.1.2. Biosíntesis de los leucotrienos.....	71
2.3. Emulsiones lipídicas en el paciente crítico.....	75
2.3.1. Emulsiones lipídicas de primera generación.....	77
2.3.1.1. Papel de las emulsiones lipídicas de primera generación en el sistema inmune.....	79
2.3.2. Emulsiones lipídicas de segunda generación.....	81
2.3.2.1. Emulsiones lipídicas basadas en mezclas de triglicéridos de cadena larga y triglicéridos de cadena media (TCL/TCM).....	81
2.3.2.2. Emulsiones basadas en aceite de oliva (EBAO).....	84
2.3.3. Emulsiones lipídicas de tercera generación enriquecidas con AGPI n-3.....	87
2.3.3.1. Efecto biológico de la AGPI n-3.	89
2.3.3.1.1. AGPI n-3 y quimiotaxis de los leucocitos.....	89
2.3.3.1.2. AGPI n-3 y expresión de células de adhesión e interacción con el endotelio.....	89
2.3.3.1.3. AGPI n-3 y cannabinoides.....	90
2.3.3.1.4. AGPI n-3 y citoquinas inflamatorias.....	90
2.3.3.1.5. AGPI n-3 y reactividad de los linfocitos T.....	91
2.3.3.2. Bases biológicas de los AGPI n-3.....	92
2.3.3.2.1. Acción sobre el metabolismo de los eicosanoides.....	92

2.3.3.2.2. Modificación de las características de la membrana y de las balsas lipídicas celulares.....	93
2.3.3.2.3. Acción sobre los receptores celulares.....	95
2.3.3.2.3.1. Interacción con el factor kappa B (NF κ B).....	95
2.3.3.2.3.2. Relacionados con el PPAR.....	96
2.3.3.2.3.3. Relacionados con el GPR120.....	97
2.3.3.2.4. Resolvinas y protectoras.....	97
2.3.3.3. Utilidad clínica de los AGPI n-3.....	98
2.3.3.4. Efecto de las emulsiones lipídicas enriquecidas con AGPI n-3 en el paciente crítico.....	99
2.3.3.4.1. Estudios en adultos sanos.....	99
2.3.3.4.2. Estudios que evalúan AP vs AS.....	100
2.3.3.4.3. Estudios que evalúan AP/AS vs AS.....	101
2.3.3.4.4. Estudios que evalúan AS/MCT/AP.....	103
3. Lípidos en el SDRA.....	119
3.1. Tipos y función de los eicosanoides en el pulmón.....	119
3.1.1. Prostanoides.....	119
3.1.1.1. Tromboxanos.....	119
3.1.1.2. Prostaglandinas.....	119
3.1.1.3. Leucotrienos.....	122
3.2. Emulsiones lipídicas de primera generación en el SDRA.....	126
3.2.1. Estudios experimentales.....	126
3.2.2. Estudios en humanos.....	128
3.3. Emulsiones lipídicas basadas en mezclas de triglicéridos de cadena larga y triglicéridos de cadena media (TCL/TCM) papel sobre la función respiratoria.....	132
3.4. AGPI n-3 en el SDRA.....	135
3.4.1. Estudios experimentales.....	137
3.4.2. Estudios en humanos.....	140
3.4.3. Emulsiones lipídicas basadas en AGPI n-3 en el SDRA/ALI.....	148

III. Justificación, hipótesis y objetivos.....	155
1. Estudio I: Posible valor pronóstico del leucotrieno B4 en el síndrome de distrés respiratorio agudo.....	163
2. Estudio II: Efecto de una emulsión lipídica enriquecida con ácidos grasos omega 3 sobre la síntesis de eicosanoides en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): estudio prospectivo, randomizado, doble ciego de grupos paralelos.....	164
3. Estudio III: Efecto sobre la hemodinamia y el intercambio de gases de una emulsión enriquecida con ácidos grasos omega 3 en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): estudio prospectivo, randomizado, doble ciego de grupos paralelos.....	165
IV. Estudios.....	167
1. Artículo I.....	169
2. Artículo II.....	175
3. Artículo III.....	183
V. Discusión.....	193
1. Discusión artículo I.....	196
2. Discusión artículo II.....	199
3. Discusión artículo III.....	201
VI. Conclusiones.....	205
VII. Bibliografía.....	209
VIII. Abreviaturas.....	247
IX. Agradecimientos.....	255

II. Introducción.

1. Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.

1.1. Definición y criterios diagnósticos.

Posiblemente la primera mención conocida del distrés respiratorio data de 1.821, cuando Laennec describió una entidad caracterizada por un edema pulmonar sin claros signos de insuficiencia cardíaca. Mucho más adelante, durante la Segunda Guerra Mundial, se descubren algunos casos de insuficiencia respiratoria grave en pacientes politraumatizados. Posteriormente, en la guerra de Vietnam, este síndrome se observó con una mayor frecuencia al mejorar el manejo de los heridos en combate, dado que sobrevivían el tiempo suficiente para presentar esta complicación tardía. Algunos pacientes desarrollaban un cuadro de disnea, hipoxemia progresiva e infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía. Las necropsias mostraban un edema hemorrágico difuso intersticial y alveolar. El cuadro recibió numerosos nombres: pulmón húmedo (*wet lung*), pulmón de shock, pulmón postraumático, pulmón de Da-Nang, neumonía doble, etc¹.

No será hasta 1.967 cuando Ashbaugh, Bigelow, Petty y Levine describen por primera vez una entidad clínica que llamaron “*Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo*” del adulto (SDRA) al estudiar una cohorte de 272 pacientes ventilados mecánicamente. Identificaron a 12 pacientes con un síndrome similar al síndrome de distrés respiratorio infantil. Estos autores definieron el distrés como un cuadro agudo, catastrófico, asociado a un insulto, que llevó a los pacientes a una situación de taquipnea, hipoxemia, disminución de la distensibilidad del sistema respiratorio e infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía de tórax en ausencia de edema pulmonar cardiogénico. La

mortalidad en la población estudiada fue del 58%. En el examen postmortem observaron unos pulmones pesados, con atelectasias, edema intersticial y alveolar, así como membranas hialinas². Sin embargo, en 1.971 Petty y Ashbaugh utilizan el término "síndrome de distrés respiratorio del adulto" en otra publicación, probablemente por la percepción en esa época del SDRA como una versión en el adulto del síndrome de dificultad respiratoria infantil descrito con anterioridad³.

Para normalizar y unificar los criterios diagnósticos, en 1.994, *The American-European Consensus Conference (AECC)* estableció una definición estándar para el SDRA (tabla 1). La AECC recomendó una nueva designación, la lesión pulmonar aguda (ALI). Se definió como "un síndrome inflamatorio y del aumento de la permeabilidad, asociado a una constelación de hallazgos clínicos, radiológicos, y anomalías fisiológicas que no pueden ser explicadas (pero pueden coexistir) con una insuficiencia ventricular izquierda, asociado en mayor frecuencia con sepsis, aspiración, neumonía o politraumatismos y menos comúnmente con bypass cardiopulmonar, politransfusión, embolia grasa, pancreatitis, entre otros". Así, el síndrome de distrés respiratorio agudo se define como el subgrupo de pacientes con ALI con hipoxemia más grave. Por tanto, los criterios diagnósticos definidos por la AECC fueron:

- Insuficiencia respiratoria aguda
- Hipoxemia definida por una relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2) menor de 200 mm Hg, cuando es menor de 300 mm Hg se denomina ALI independientemente de la PEEP o la FiO_2 administrada.

- Aparición aguda de infiltrados pulmonares bilaterales en la radiografía simple de tórax con una causa conocida probable.
- Ausencia de insuficiencia cardiaca (presión capilar pulmonar < 18 mm Hg)⁴.

No obstante, el SDRA, como analizaremos más adelante, no es una enfermedad, sino un síndrome asociado a diferentes procesos clínicos.

La definición anterior presenta severas limitaciones como una especificidad y reproductibilidad imperfectas si se compara con los hallazgos anatomopatológicos, dado que no siempre se correlaciona con daño alveolar difuso (que es la característica anatomopatológica típica del SDRA)⁵. El grado de agudeza no está definido en los criterios diagnósticos. De forma arbitraria, se acepta un tiempo menor de 72 h desde la causa precipitante al inicio de los síntomas. El grado de hipoxemia puede variar dependiendo de la PEEP aplicada o la FiO₂ administrada, que puede incluir o excluir el diagnóstico en un determinado paciente^{6,7}. La interpretación de las lesiones radiológicas de los criterios de SDRA también carece de una suficiente sensibilidad y especificidad, con una enorme variabilidad interobservador⁸. Actualmente, la colocación del catéter de arteria pulmonar para descartar un componente cardiogénico en el SDRA es poco frecuente, porque es una técnica compleja y no exenta de riesgos. Descartar el edema pulmonar cardiogénico puede ser difícil. Además, no se puede descartar la coexistencia de las dos entidades. La interpretación de los valores obtenidos resulta dificultosa en manos de personal poco experto. El correcto diagnóstico se basa en una completa evaluación de todos los aspectos de los criterios diagnósticos. A pesar de estas limitaciones,

la definición de la AECC ha permitido identificar y homogenizar la población de pacientes con SDRA.

Tabla 1. Criterios diagnósticos clásicos del SDRA.

	Criterios de la AECC	Lung Injury score (LIS)	Consenso Delphi
Inicio	Inicio agudo	No definido	Inicio agudo < 72 h
Radiografía tórax	Infiltrados bilaterales	Consolidación alveolares: 0 score 0 1 cuadrante score 1 2 cuadrantes score 2 3 cuadrantes score 3 4 cuadrantes score 4	Ocupación de ≥ 2 cuadrantes
Hipoxemia (mm Hg)	$PaO_2/FiO_2 \leq 200$	$PaO_2/FiO_2 \geq 300$ score 0 PaO_2/FiO_2 225-299 score 1 PaO_2/FiO_2 175-224 score 2 PaO_2/FiO_2 100-174 score 3 $PaO_2/FiO_2 < 100$ score 4	$PaO_2/FiO_2 < 200$
Exclusión edema hidrostático	PCP ≤ 18 mm Hg o no evidencia clínica	No definido	No evidencia clínica de insuficiencia cardíaca
Compliancia	No definida	≥80 ml/cm H ₂ O score 0 ≥60-79 ml/cm H ₂ O score 1 ≥40-59 ml/cm H ₂ O score 2 ≥20-39 ml/H ₂ O score 3 ≤19 ml/H ₂ O score 4	
PEEP	No definida	≥ 5 score 0 6-8 score 1 9-11 score 2 12-14 score 3 ≥ 15 score 4	> 10
Predisposición	No definida	No definida	Factor directo o indirecto de ALI

Además de la definición de la AECC, se han propuesto otras definiciones como el *Lung Injury Score* (LIS) y la modificación de la definición de la AECC con los criterios de consenso Delphi (tabla 1). Murray et al⁹ propusieron un sistema de puntuación con tres variables: hipoxemia, compliancia pulmonar y PEEP, además de cuatro variables radiológicas según el grado de consolidación alveolar. Su uso se consideró, en un principio, como una herramienta complementaria a la definición de la AECC en muchos ensayos clínicos, si bien fue rápidamente sustituida por los criterios de la AECC. Se intentaron suplir las limitaciones de la definición AECC mediante un ejercicio de consenso Delphi¹⁰.

Esta última incorpora variables adicionales tales como la compliancia, criterios temporales precisos y los factores predisponentes. Al evaluar los tres métodos diagnósticos con los hallazgos postmortem, los criterios Delphi y LIS tenían mejor especificidad frente a una mayor sensibilidad de los criterios de la AECC, sin alcanzar diferencias significativas¹¹.

En un intento de mejorar la definición, un reconocido grupo de expertos han propuesto recientemente una nueva clasificación del SDRA (*definición de Berlín*)¹² (Tabla 2). En ella computan el tiempo desde el insulto al empeoramiento o la aparición de nuevos síntomas respiratorios como menor a una semana; infiltrados bilaterales (no derrames, colapso lobar/pulmón o nódulos pulmonares). Respecto al origen del edema, la insuficiencia respiratoria no explicada por insuficiencia cardíaca ni por sobrecarga de líquidos y sin una causa desencadenante clara, requeriría una prueba objetiva para descartar el edema hidrostático. La insuficiencia respiratoria se categorizada en tres categorías de gravedad (leve, moderada y grave) medida con una PEEP > 5 cm H₂O. De esta forma un *SDRA "leve"* se utiliza para definir a aquellos pacientes que se consideran en la definición LPA en la AECC ($300 \geq PaO_2/FiO_2 >200$ mm Hg), un *"Moderado"* una $PaO_2/FiO_2 >100$ y <200 mm Hg, y uno *"grave"* $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mm Hg.

Si se recurre a estudios retrospectivos, parece que esta clasificación estratificaría bien la gravedad de los pacientes. Se observa una mortalidad en el grupo de hipoxemia leve del 27%, 32% en el de moderada y del 45% en el grave, respectivamente. Si bien cabe recordar que el propósito de la definición no era desarrollar una herramienta pronóstica. Esta clasificación ya ha recibido

diversas críticas metodológicas al validarse la definición en pacientes incluidos en una base de datos¹³.

Tabla 2. Definición de Berlín del SDRA.

Timing	< 1 semana desde el insulto al inicio o empeoramiento de la clínica respiratoria
Radiología de tórax	Opacidades bilaterales no explicables por derrame, colapsos o nódulos
Origen del edema	Insuficiencia respiratoria no totalmente explicable por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos necesita valoración para descartar edema hidrostático si desconocemos factores de riesgos
Hipoxemia	
Leve	$200 \text{ mm Hg} \leq \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ con PEEP o CPAP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Moderada	$100 \text{ mm Hg} \leq \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Severa	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mm Hg}$ con PEEP $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$

1.2. Epidemiología.

En realidad, la incidencia estimada del SDRA y ALI varía enormemente debido a las limitaciones de los criterios diagnósticos y a la heterogeneidad de las fuentes consultadas. Parece aumentar en los países desarrollados así como cuando se utilizan unos criterios diagnósticos más laxos. Puede llegar a variar entre 5 y 80 casos por cada 100.000 personas año^{14,15}. Un estudio epidemiológico prospectivo realizado en los EEUU entre los años 1.999 y 2.000 estimó una incidencia del SDRA de 56 casos por cada 100.000 personas año, con 141.500 casos año y una mortalidad anual de 59.000 personas. Respecto a la LPA, calcularon una incidencia de 79 casos por cada 100.000 personas año (190.600 casos año) con una mortalidad estimada de 74.500 pacientes año¹⁶. Extrapolando estos resultados, podemos concluir que cada hora se diagnostica un SDRA a 17 estadounidenses, lo cual nos da una idea acerca de la magnitud del problema. Por su parte, las estimaciones europeas son más

conservadoras, oscilan entre 4,2 y 13,5 casos por cada 100.000 personas año^{17,18}. En Escocia en el 2003, un estudio observó una incidencia de SDRA de 16 casos por cada 100.000 por año¹⁹. Diferentes autores describen una incidencia en Finlandia entre 4,9-5 casos por cada 100.000 personas año²⁰. En Australia 28 casos por cada 100.000 personas año²¹. En el contexto español, un estudio epidemiológico sobre una población de 3.550.000 de habitantes observó una incidencia de 7,2 casos por cada 100.000 personas año. Los autores especularon que el resultado podría estar infravalorado al no poder incluir todos los pacientes críticos de dicha área²².

Asimismo, la incidencia también varía enormemente entre las unidades según el perfil de pacientes tratados. Diferentes estudios sitúan la incidencias del SDRA entre el 1,6 y el 10% de los pacientes ingresados en unidades de críticos y entre el 8 y el 19,7% de los pacientes ventilados mecánicamente^{18,23-25}. En un estudio realizado en nuestro país por Roca et al²⁶ observaron una incidencia del 3,4 % de los pacientes ingresado en un servicio de medicina intensiva de un hospital terciario. Esta alta incidencia de SDRA no solamente se circunscribe a los pacientes adultos sino que también se ha descrito en niños²⁷.

Los datos registrados entre los años 2.001 y el 2.008 apuntan a que la incidencia del SDRA en adultos hospitalizados tiende a disminuir. Tal vez debido al uso generalizado de la ventilación protectora, a la reducción de las infecciones nosocomiales, a las estrategias transfusionales más restrictivas y a la mejora del soporte global de los pacientes críticos²⁸.

La mortalidad también es muy variable según la población analizada, alcanzando en algunas series hasta el 75%²⁹. Presentan una importante

mortalidad los pacientes con mayor edad (>70 años), los inmunodeprimidos, la presencia de disfunción orgánica, de shock, de fallo hepático o altos scores de gravedad al ingreso, la acidosis, el barotrauma precoz (en las primeras 48 horas), el aumento del infiltrado radiológico, un inicio del SDRA de forma precoz respecto al ingreso en UCI o tardío respecto el ingreso en el hospital. Los pacientes traumáticos jóvenes y los obesos presentan un mejor pronóstico que los anteriores³⁰. Paradójicamente, el grado inicial de hipoxemia no determina un peor pronóstico, excepto en los casos de hipoxemia extrema ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50 \text{ mm Hg}$)^{18,31}. La hipoxemia grave que persiste durante días también permite un mayor valor predictivo³².

De todos modos, el tipo de estudio analizado también parece influir [observacionales frente a estudios controlados y aleatorizados (ECAS)]. Generalmente se reportan mayores tasas de mortalidad en los estudios observacionales frente a los ensayos controlados y los ECAS debido a la forma en que se realiza la inclusión de los pacientes. Alguno de estos estudios llegan a excluir más del 75% de los pacientes evaluados³³. Por tanto, las tasas de mortalidad reportadas por los ECAS deben ser analizados con mucha cautela y de forma separada de los estudios observacionales de cohortes, que parecen representar un escenario más realista y similar al cotidiano.

Una rigurosa revisión sistemática publicada en 2009 informó que la mortalidad del SDRA se había mantenido estable en las últimas dos décadas, del 44% en los estudios observacionales y del 36,2% en los ECAS publicados tras la introducción de los criterios diagnósticos de la AECC³⁴.

Otros autores aportan datos que contradicen estos resultados dado que constatan una disminución de la mortalidad. Un metanálisis sugiere que la

mortalidad de SDRA puede estar disminuyendo. Sin embargo, estos resultados deben analizarse con enorme cautela ya que están influenciados por los resultados de los ECAS de la década pasada (con las limitaciones que acabamos de mencionar)³⁵. Li et al en un estudio observacional registraron un acortamiento de la estancia en UCI y una disminución de la mortalidad, tanto en UCI como hospitalaria, en el período de los ocho años estudiados, todo ello a pesar del aumento de la gravedad, el número de comorbilidades y la prevalencia de los principales factores de riesgo del SDRA de los pacientes estudiados²⁸. Las posibles razones de la disminución de la mortalidad podrían ser similares a las esgrimidas para explicar la disminución de la incidencia, como la introducción de hipercapnia permisiva, la ventilación protectora, así como la mejora de las medidas de soporte y la gestión de los fluidos³⁶. En nuestro medio, Roca et al reportaron en una población muy seleccionada una mortalidad a los 28 días del 48% en UCI y hospitalaria del 58% siendo estos resultados más acordes a la realidad, en concordancia con estudios observacionales que incluyeron pacientes poco escogidos^{26,23,37}.

Los pacientes con SDRA habitualmente fallecen a causa de un fracaso multiorgánico. En general, casi todos lo hacen por sepsis en vez de por insuficiencia respiratoria refractaria. La mayoría de las muertes observadas en los 3 primeros días se debieron a la enfermedad subyacente y, de forma tardía, a una sepsis. Durante los 7 primeros días ocurren el 75% de los fallecimientos totales³⁸. Roca et al observaron resultados similares, a saber, un 75 % de los pacientes fallecieron por un fracaso multiorgánico y el 16 % por hipoxemia refractaria²⁶.

Una proporción de pacientes presentaran una lenta recuperación. De hecho, hasta un 10% necesitaran más de un mes de ventilación mecánica. Los datos sugieren que la supervivencia de estos pacientes con lesión persistente podría ser mucho mejor de lo que inicialmente se pensaba, con unas optimistas tasas de supervivencia cercanas al 70%³⁹.

Incluso la función pulmonar de los supervivientes suele retornar a la normalidad entre 6-12 meses después⁴⁰. No obstante, ésta no suele ser la principal secuela. Habitualmente se describen severos problemas neuropsiquiátricos y debilidad neuromuscular que pueden retrasar o incluso imposibilitar el regreso a la normalidad⁴¹. Masclans et al estudiaron la calidad de vida post-SDRA en una cohorte de pacientes supervivientes en nuestro país. Evidenciaron que a los 6 meses adolecían de una pobre calidad de vida con persistencia de alteraciones radiológicas y funcionales respiratorias respecto a la población normal⁴².

1.3. Etiología.

Sabemos que el SDRA se produce por una respuesta inflamatoria del pulmón a una agresión local o sistémica. Se han relacionado diferentes etiologías con la aparición del un SDRA. Tradicionalmente se clasifican según su origen intra o extrapulmonar. En realidad, la neumonía bacteriana o viral es la causa más común de SDRA. Las causas intrapulmonares representan entre el 55-75% de los casos de SDRA. Entre las causas extrapulmonares la más frecuente es la sepsis (Tabla 3)⁴³.

La coexistencia de dos o más de estos factores de riesgo aumenta claramente la probabilidad de desarrollar un SDRA⁴³. La etiología también marcará la

mortalidad como vimos en el apartado anterior (los pacientes traumáticos presentan un mejor pronóstico que los sépticos). El alcoholismo crónico, la edad, la hepatopatía crónica, la inmunosupresión y la obesidad se han asociado con una mayor probabilidad de desarrollo de un SDRA. La diabetes mellitus parece ser un factor protector. Sin embargo, no está claro si es por la diabetes *per se* o debido al efecto anti-inflamatorio de la insulina. El tabaquismo, por su parte, se asocia al desarrollo de un SDRA después de un traumatismo cerrado grave, posiblemente por el efecto lesivo previo del humo sobre el pulmón^{18,44-47}.

Tabla 3. Procesos relacionados con la aparición de SDRA.

Lesión pulmonar directa	Lesión pulmonar indirecta
Causas frecuentes Neumonía Aspiración de contenido gástrico	Causas frecuentes Sepsis Traumatismo severo Politransfusión
Causas menos frecuentes Contusión pulmonar Embolia grasa Ahogamiento Lesión por inhalación de humo Lesión por reperfusión	Causas menos frecuentes Bypass cardiopulmonar Sobredosis de drogas Pancreatitis aguda

Pese a todo, la predisposición genética puede influir en el resultado clínico. Se han descrito variantes en más de 25 genes que se han sido asociados con el desarrollo de un SDRA y con el pronóstico clínico⁴⁸. En estos se incluyen variantes comunes de genes que regulan la inflamación como reactantes de fase aguda (MBL2), de citoquinas (IL10, IL1 β , IL6, TNF α) y reguladores de la respuesta inmunitaria (NK β 1A), de la coagulación, función de la célula endotelial, la generación de ROS y de la apoptosis⁴⁹⁻⁵¹. Estos genes estarían relacionados en todos los procesos que se han asociado con la fisiopatología

del SDRA y su reparación⁵². Diversos estudios parecen mostrar una mayor predisposición y mortalidad en pacientes afroamericanos e hispanos que en los caucásicos⁵³. Se ha identificado un gen candidato funcional, el T-46C polimorfismo (rs2814778), localizado en la región promotora de la Duffy antígeno/receptor de quimiocinas (DARC) de genes, que se asociaba con un aumento de la mortalidad del 17% a los 60 días en afroamericanos incluidos en el ARDS Network. Los niveles de IL8 plasmática se incrementaron en aquellos individuos con el polimorfismo DARC, apoyando un mecanismo que contribuye a una peor evolución clínica⁵⁴.

Asimismo, en el desarrollo del SDRA también parecen influir polimorfismos genéticos que predisponen a los individuos a los efectos perjudiciales de determinadas bacterias o virus. Varios polimorfismos se han asociado con infecciones pulmonares más graves por neumococo, *Legionella* e infecciones virales⁵⁵. Otros estudios parecen dar más importancia a la capacidad de virulencia de la *Pseudomonas aeruginosa*⁵⁶.

1.4. Fisiopatología.

Los hallazgos histopatológicos característicos del SDRA fueron descritos en estudios clásicos llevados a cabo durante la década de 1970. Los autores describieron las alteraciones estructurales en función del tiempo, estableciendo tres fases: fase aguda, subaguda y crónica⁵⁷.

En la primera, la fase aguda (1-6 días), se observa un daño alveolar difuso con un edema pulmonar, alveolar e intersticial, rico en proteínas, neutrófilos, macrófagos y eritrocitos⁵⁸. El epitelio alveolar se interrumpe y la membrana basal suele ser recubierta por abundantes membranas hialinas ricas en fibrina.

También se detectan microtrombos en los capilares pulmonares. Se produce una lesión del endotelio capilar, que se visualiza fácilmente por microscopía electrónica^{57,59}.

En la segunda, la fase subaguda (7-14 días), una parte del edema ha sido reabsorbido. Se han realizado intentos de reparación con proliferación de células tipo II del epitelio alveolar. También puede haber infiltración de fibroblastos y depósito de colágeno.

En la última, la fase crónica (después de 14 días), existe una resolución del infiltrado neutrofílico (a no ser que existan nuevas agresiones como una infección nosocomial) pero abundan las células mononucleares y macrófagos alveolares en los alvéolos y fibrosis. A menudo podemos observar pruebas de reparación del epitelio alveolar. Si bien esta evolución es la más frecuente, no siempre ocurre igual. En algunos pacientes se da una resolución progresiva sin fibrosis residual, con resolución gradual del edema y de la inflamación aguda.

En la fase inicial aguda o exudativa del SDRA se observa la sintomatología típica de disnea, hipoxemia e infiltrados bilaterales en la radiografía de tórax, coherentes con el edema pulmonar⁴³. En esta fase, la causa de la insuficiencia respiratoria es multifactorial; hipoxemia arterial por una “inundación” alveolar secundaria al edema pulmonar con un alto contenido proteico junto con una disminución de la compliancia pulmonar por el edema intersticial y la alteración del surfactante⁶⁰. El resultado de todo lo anterior será un colapso alveolar. Es probable observar un incremento del espacio muerto secundario a la lesión o la destrucción del lecho microvascular pulmonar⁶¹. El aumento de la presión intraabdominal, al disminuir la compliancia torácica, también jugará un papel crucial en el SDRA extrapulmonar⁶². En raras ocasiones nos encontraremos el

SDRA en pacientes con una única afectación orgánica. Lo más habitual es observarlo en el contexto de un fracaso multiorgánico⁵².

Si bien la fase aguda puede resolverse sin secuelas con una normalización de la inflamación, en otras ocasiones puede desembocar en una insuficiencia respiratoria mantenida caracterizada por hipoxemia persistente, disminución de la distensibilidad pulmonar. En la histología predomina la fibrosis, la inflamación aguda y crónica, así como una resolución parcial del edema pulmonar^{58,63}. Esta fase de alveolitis fibrosante puede complicarse por una hipertensión pulmonar severa en ocasiones acompañada de insuficiencia ventricular derecha.

1.4.1. Lesión del endotelio pulmonar.

Sin duda, la lesión del endotelio vascular pulmonar es la causa inicial más importante del SDRA⁶⁴. El aumento de la permeabilidad vascular pulmonar se produce principalmente a nivel de la microcirculación provocando un edema pulmonar (rico en proteínas), incluso en presencia de una presión vascular pulmonar normal⁶⁵. La lesión del endotelio se produce por múltiples mecanismos. Aunque la lesión pulmonar dependiente de neutrófilos es probablemente la vía mejor documentada, tal y como analizaremos más adelante. La lesión del endotelio microvascular ya fue constatada por la simple técnica de visión directa en los estudios clásicos^{57,59}. El aumento de la permeabilidad microvascular pulmonar se confirmó mediante el uso de proteínas radiomarcadas y comparando las concentraciones proteicas de edema pulmonar/plasma⁶⁶. Además, se ha observado un incremento de diferentes marcadores de lesión endotelial en los pacientes con SDRA⁶⁷ como la endotelina-1 (péptido vasoconstrictor y proinflamatorias liberado al lesionar

las células endoteliales)⁶⁸ o el antígeno del factor Von Willebrand (FVW) (marcador de la activación y lesión endotelial) se ha mostrado como marcador independiente de mortalidad⁶⁹. Estos datos permiten concluir que la lesión y la activación del endotelio al inicio del SDRA son un determinante fisiopatológico y pronóstico.

Además del edema, la lesión del endotelio vascular también provoca obstrucción y destrucción del lecho vascular pulmonar comportándose como un determinante pronóstico, pudiendo ser estimado por la fracción del espacio muerto pulmonar⁶¹.

En modelos animales se observa de forma muy precoz (en horas e incluso minutos) la lesión del endotelio caracterizada por la formación de espacios intercelulares entre las células endoteliales junto con una necrosis, fragmentación y desprendimiento del endotelio. Siendo ésta la base ultraestructural del aumento de la permeabilidad microvascular del pulmón⁷⁰. Sin embargo, la lesión endotelial por sí sola no parece ser suficiente en la génesis de un SDRA⁷¹.

1.4.2. Lesión epitelial.

Tal y como acabamos de afirmar, la lesión endotelial es un requisito previo para el desarrollo del edema pulmonar rico en proteínas pero no es suficiente para causar un SDRA en ausencia de algún grado de lesión en el epitelio pulmonar. Los estudios clásicos ya documentaron este daño endotelial y alveolar⁵⁷.

El epitelio alveolar normal se compone predominantemente de células tipo I planas que cubren el 90% de la superficie alveolar. Éstas se encargan del intercambio de gases y son fácilmente lesionables. Las células tipo II cubren el

10% restante y son más resistentes a la lesión. Las células tipo II serán las responsables de la producción del surfactante, del transporte iónico y funcionan a modo de células progenitoras para la regeneración de las células de tipo I después de una lesión.

En los primeros estadios de la disfunción endotelial en el SDRA se observa un edema con una vacuolización del citoplasma, necrosis y denudación de las células epiteliales^{57,59}. La barrera epitelial está mucho más apretada que la endotelial. Así, la pérdida de la integridad epitelial contribuye a la formación del edema alveolar que se ve agravado por el deterioro de la función de transporte de fluidos del epitelio ocasionando por la pérdida de integridad de la barrera epitelial junto con la lesión de las células tipo II.

La lesión de las células tipo II también afecta a la producción y el mantenimiento de surfactante provocando las alteraciones típicas de la composición proteica y de los lípidos, rasgos característicos del SDRA. Esta alteración del surfactante se ve incrementada por el paso de enzimas y de componentes proteolíticos del plasma al espacio alveolar por el propio edema⁶⁰. Si el daño del epitelio es grave o repetido, la reparación epitelial se realiza de forma desorganizada e inadecuada y puede degenerar en fibrosis⁷². En los estudios clínicos, el grado de lesión epitelial ha mostrado ser un importante predictor del desenlace del SDRA⁷³.

Ante este escenario se deduce que los neutrófilos podrían ser los principales responsables de aumento de la permeabilidad epitelial del SDRA.

1.4.3. Lesión mediada por neutrófilos.

En muchos modelos experimentales los neutrófilos parecen ser la principal vía final de lesión de la LPA. Los neutrófilos se acumulan en la microvasculatura pulmonar, se activan y provocan una degranulación y liberación de varios mediadores tóxicos como, por ejemplo los ROS, las citoquinas proinflamatorias y las moléculas procoagulantes, que, a su vez, contribuyen al aumento de la permeabilidad vascular y a la pérdida de la función de la barrera endotelial⁷⁴. La función de los neutrófilos es crucial puesto que desempeñan el papel de la defensa del huésped, particularmente contra la infección bacteriana. El agotamiento de los neutrófilos puede atenuar o prevenir la LPA en modelos animales pero su ausencia afectará la inmunidad innata⁷⁵.

Diferente evidencia nos confirma el papel de los neutrófilos en la patogénesis del SDRA. En la histología de las fases precoces del SDRA se observa una gran acumulación de neutrófilos en el pulmón, en el edema pulmonar y en el lavado broncoalveolar^{57,59,76}. Muchos modelos animales de SDRA son neutrófilos dependientes (también encontramos SDRA en ausencia de neutrófilos)⁷⁷.

Para causar daño pulmonar, deben ser retenidos en el pulmón, estar en contacto con el endotelio y ser activados para liberar sus productos tóxicos. A fin de explicar cómo son retenidos en el pulmón con SDRA se han propuesto varias teorías: por la interacción entre moléculas de adhesión de los neutrófilos y células endoteliales, por la acción de citoquinas y quimioatrayentes se produciría una menor capacidad de deformación de los neutrófilos quedando atrapados en la microcirculación pulmonar^{78,79}. Se han descrito diferentes

moléculas frecuentemente implicados en el SDRA con esta capacidad, como son C5a, LTB₄, IL-8, y LPS.

Una vez activados, los neutrófilos van a liberar metabolitos potencialmente dañinos como enzimas proteolítica, ROS, citoquinas y factores de crecimiento⁸⁰. Las proteasas (enzimas proteolíticas) dañan la matriz extracelular de los pulmones y facilitan la migración de neutrófilos desde el capilar al espacio aéreo⁶⁷. La proteasa predominante en los neutrófilos en el SDRA es la elastasa que, además, puede inducir apoptosis epitelial. Otros enzimas proteolíticos como colagenasas y gelatinasas A y B también han sido implicadas. Otros productos nocivos liberados por los neutrófilos incluyen el factor activador de plaquetas (PAF) y los metabolitos del ácido araquidónico como los leucotrienos^{67,81}.

El *turnover* de los neutrófilos también se puede disregular en el SDRA actuando como un estímulo proinflamatorio. La inflamación mediada por los neutrófilos acaba en la apoptosis de los neutrófilos y su posterior eliminación del espacio aéreo a través de la fagocitosis por los macrófagos alveolares. Este mecanismo no conlleva la liberación adicional de enzimas proteolíticas potencialmente dañinas. En los pacientes con SDRA existe una alteración en los mecanismos normales de eliminación de los neutrófilos. Hay estudios que analizan neutrófilos aislados en el lavado broncoalveolar de pacientes con SDRA y se observa una disminución de los niveles de apoptosis⁸². En modelos animales, la inducción de la apoptosis de neutrófilos alivia LPA⁸³. El inicio de la apoptosis de neutrófilos coincide con la fase de resolución de la lesión pulmón⁸⁴.

Otro aspecto capital es la evidencia del papel de las plaquetas en la LPA mediada por los neutrófilos. Éstas podrían tener un efecto aditivo e incluso sinérgico con los neutrófilos en los pulmones provocando, así, lesión endotelial. Las plaquetas pueden interactuar directamente con los neutrófilos y monocitos y son una fuente de citoquinas proinflamatorias.

1.4.4. Lesión mediada por citoquinas.

La respuesta inflamatoria en el SDRA es iniciada, ampliada y modulada por una compleja red de citoquinas y otras moléculas proinflamatorias producidas por una gran variedad de células en los pulmones, como los fibroblastos, las células epiteliales y las células inflamatorias⁸⁵. Actuarán localmente en otras células como los macrófagos, las células endoteliales, los fibroblastos y las células epiteliales para estimular la producción de otras citoquinas, tales como el factor quimiotáctico de los neutrófilos IL-8.

Es presumible afirmar que el equilibrio entre mediadores pro/antiinflamatorios parece ser el determinante más importante de la respuesta inflamatoria general y en extensión de la LPA más que el valor neto de las citoquinas proinflamatorias en el SDRA⁸⁶. Varios inhibidores endógenos de la actividad proinflamatoria de citoquinas han sido identificados. Como ejemplo, un antagonista del receptor de la IL-1 que inhibe competitivamente la actividad IL-1 producida por los monocitos después de la exposición a LPS. Dos formas solubles del receptor del TNF que se unen al TNF α y evitan la unión de los receptores de membrana del TNF. Ambos receptores solubles del TNF y la IL-1 antagonista de los receptores están presentes en el lavado broncoalveolar de los pacientes con SDRA, a menudo en concentraciones más altas que las

propias citoquinas. Citoquinas antiinflamatorias tales como IL-10 y IL-11 también puede proteger contra la LPA. Autoanticuerpos contra IL-8 han sido aislado en pacientes con SDRA^{79,87}.

Recientemente la regulación de la transcripción de citoquinas proinflamatorias y mediadores se ha convertido en un foco de investigación en el SDRA. El factor nuclear kappa-B (NFkB), como analizaremos en futuros apartados, es un factor de transcripción que regula la expresión de ICAM-1, IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF α entre otros⁸⁸. Este ha sido el más ampliamente estudiado ultimamente. La activación de NFkB puede modificar dicha transcripción pudiendo ser una señal clave de activación proximal de la iniciación, amplificación y el mantenimiento de la cascada de citoquinas proinflamatorias en el SDRA.

Actualmente también se están investigando los posibles efectos de la modulación de otros biomarcadores, como la IL-33 y su interacción con el receptor ST2, derivada de la vía de la IL-1. Así como su posible modulación mediante el tratamiento con células madre modificadas genéticamente a fin de atenuar algunos de sus efectos inflamatorios en el SDRA⁸⁹.

1.4.5. Lesión inducida por la oxidación.

Las especies reactivas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno pueden ser generadas por los macrófagos activados alveolares, del endotelio y del epitelio pulmonar en respuesta a estímulos inflamatorios. Las ROS pueden ser responsables de gran parte del daño celular que se produce en el SDRA⁶⁷. La oxidación de los ácidos grasos de la membrana puede aumentar la permeabilidad celular. La oxidación de las proteínas puede inactivarlas y la del

ADN detener la síntesis de proteínas. En el endotelio, el estrés oxidativo aumenta la permeabilidad endotelial⁹⁰. La permeabilidad epitelial pulmonar puede estar asimismo aumentada por el estrés oxidativo⁹¹ y el transporte del fluido epitelial alveolar quedará alterado⁹². Las ROS y del nitrógeno también pueden actuar a través de vías no oxidantes denominadas de señalización redox⁹³.

Hay pruebas que constatan que el equilibrio oxidante/antioxidante es un factor determinante de los niveles de estrés oxidativo en el pulmón con SDRA. Niveles elevados de ROS y nitrógeno especies van acompañados de una disminución en los sistemas normales de defensa antioxidante con caídas en los niveles de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa y scavengers como las vitaminas E, C y el glutatión, así como un deterioro de los mecanismos de reparación para restaurar el daño oxidativo de la proteínas y DNA⁹⁴.

1.4.6. Coagulación en el SDRA.

Otra característica descrita en el SDRA ha sido la disregulación de la cascada de la coagulación⁹⁵. Se han observado alteraciones de la coagulación a nivel del plasma, en el lavado broncoalveolar y el fluido del edema pulmonar en pacientes con riesgo de SDRA o establecido⁹⁶, incluyendo el factor tisular, mediador altamente trombogénico en la vía extrínseca de la coagulación⁹⁷. Simultáneamente, los niveles de anticoagulantes endógenos menguan, por ejemplo, los niveles circulantes de proteína C están disminuidos en pacientes con SDRA, asociándose con el pronóstico⁹⁸. Los altos niveles de PAI-1 en el lavado broncoalveolar y fluido del edema pulmonar de los pacientes con SDRA

sugieren una fibrinólisis deteriorada⁹⁹. En consecuencia, el depósito intraalveolar de fibrina, una característica histológica típica del SDRA, es promovido por un desequilibrio global entre pro/anticoagulantes en las fuerzas fibrinolíticas⁵². También se observa la coagulación intravascular con la formación de microtrombos que probablemente juega un papel crucial en la aparición del fracaso multiorgánico en estos pacientes¹⁰⁰. El inicio de la cascada de la coagulación es también un estímulo altamente proinflamatorio. La generación de trombina induce la adhesión de los neutrófilos al endotelio, la expresión de selectina y la activación de receptores de plaquetas. Además de lo anterior, la generación de fibrina es también proinflamatoria, aumenta la permeabilidad vascular, la activación de células endoteliales y la inducción de la adhesión de neutrófilos⁹⁵.

1.4.7. Alveolitis fibrosante.

Después de la fase aguda o exudativa del SDRA, algunos pacientes tienen una resolución rápida y completa. Otros avanzan hacia una lesión pulmonar fibrótica visible en la biopsia a partir del 5^o-7^o día de evolución del SDRA⁶⁷. Esta alveolitis fibrosante sería secundaria a una respuesta reparativa fibroproliferativa desadaptada de los componentes alveolares. Aparece como resultado de la interacción entre los miofibroblastos, los fibroblastos, las células inflamatorias agudas y las células epiteliales junto con diferentes citoquinas, factores de crecimiento, factores estimulantes de colonias y fibrina. Las células mesenquimales y la proliferación de fibroblastos llenan el espacio alveolar junto con la proliferación de nuevos vasos^{67,72}. Los pacientes que fallecen con un SDRA tienen un marcado incremento en el contenido pulmonar de colágeno

tipo I, III y fibronectina. El hallazgo de signos de alveolitis fibrosante en la biopsia pulmonar se correlaciona con un aumento de la mortalidad¹⁰¹.

A pesar de que la alveolitis fibrosante se suele desarrollar de forma tardía, los mecanismos moleculares que determinan su aparición pueden ponerse en marcha de forma temprana en el curso del SDRA y quizás en función de la gravedad de la lesión pulmonar inicial¹⁰². Los niveles de péptido del procolágeno III en el compartimiento alveolar pueden presentarse elevados de forma temprana en el curso de SDRA, incluso en el momento del diagnóstico. Los niveles más altos se asocian a una mayor mortalidad¹⁰². Mediadores proinflamatorios precoces tales como la IL-1 pueden promover la inducción de fibrogénesis. El lavado broncoalveolar y el líquido del edema pulmonar de pacientes en fases precoces de un SDRA son mitógenos para los fibroblastos del pulmón, un efecto dependiente de IL-1 bioactiva. En conjunto, estos hallazgos sugieren que los primeros mecanismos proinflamatorios están estrechamente asociados con el inicio de la fibroproliferación^{103,104}.

1.4.8. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica.

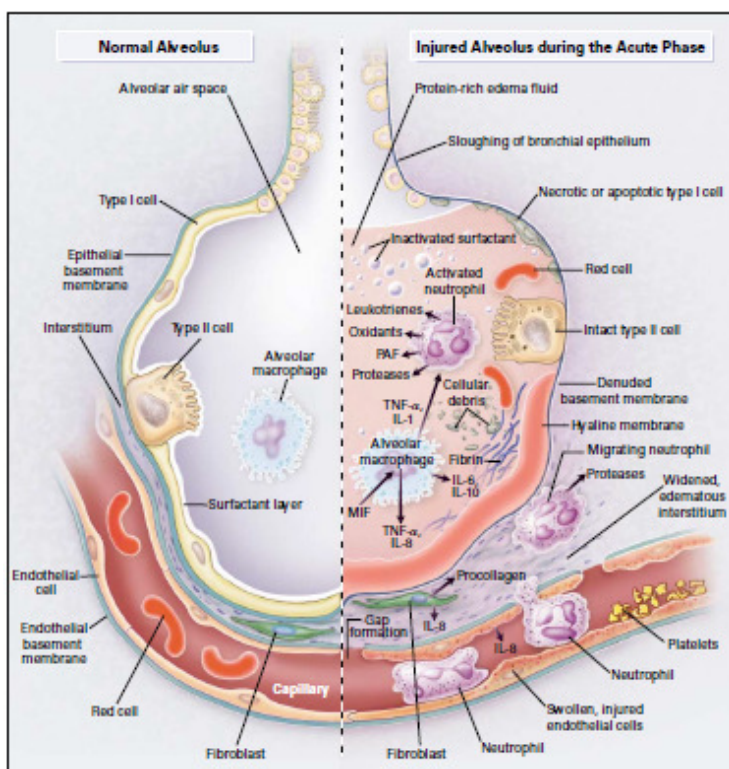
No podemos tener una visión global de la patogénesis del SDRA sin analizar el efecto de la ventilación mecánica LPA. A lo largo de la década de los 70 y de los 80 del siglo pasado algunos estudios experimentales apuntaron que la ventilación mecánica habitualmente usada en esa época con V_t de 12 a 15 ml Kg. y $P_{max} > 35$ a 40 cm H_2O podía agravar una lesión pulmonar preexistente^{105,106}.

La prueba definitiva de este fenómeno vino con los resultados de diferentes estudios, en especial del *ARDS Network*³³ (Ver apartado “Ventilación mecánica

en el SDRA) que demostraron una marcada reducción de la mortalidad y de la gravedad de la LPA con estrategias de ventilación protectora, proporcionando pruebas de que la ventilación tradicional podía amplificar las lesiones en el SDRA.

Posteriormente, estudios con animales revelaron que una estrategia de ventilación con Vt bajos y menores presiones en la vía aérea tiene un efecto protector en el SDRA debido a varios mecanismos, incluyendo menor lesión endotelial y epitelial, reducción de la inflamación pulmonar y resolución acelerada del edema alveolar¹⁰⁷. Por tanto, la ventilación con Vt altos y presiones elevadas en vía aérea provoca una mayor inflamación pulmonar y probablemente, como resultado de una lesión mecánica directa, una más aguda lesión epitelial y endotelial. Más allá de los resultados anteriores, los estudios de seguimiento en humanos han demostrado que la ventilación con Vt y presiones bajas reducen los niveles plasmáticos de IL-8, IL-6, receptor soluble de TNF, en el número de neutrófilos y los marcadores inflamatorios en los espacios aéreos del pulmón¹⁰⁸. Además, los niveles del marcador de las células alveolares epiteliales tipo II SP-D¹⁰⁹ y el receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE)⁴⁷ también se redujeron en los pacientes que fueron ventilados con Vt bajos. Los niveles elevados de RAGE en plasma identificaron a los pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse de una estrategia de ventilación con Vt bajos. En definitiva, las estrategias ventilatorias desfavorables van a agravar el grado de lesión pulmonar en pacientes con SDRA mediante de una gran variedad de mecanismos.

Resumen fisiopatológico del SDRA



Reproducido con el permiso del editor; Copyright Massachusetts Medical Society.

1.5. Tratamiento.

Si bien el SDRA no tiene un tratamiento específico, basamos su estrategia terapéutica en tres pilares básicos:

- Reconocimiento precoz de los pacientes, descartando otras causas de hipoxemia.
- Identificación y tratamiento de la enfermedad subyacente.
- Ventilación mecánica para asegurar la correcta oxigenación y ventilación, intentando siempre proteger los pulmones de la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica.

Sin obviar, por supuesto, todas las medidas de soporte habituales del paciente crítico. Desgraciadamente muchas otras terapias complementarias y procedimientos que se han evaluado en las últimas décadas han mostrado resultados poco alentadores como intentaremos ilustrar a continuación²⁹.

1.5.1. Ventilación mecánica en el SDRA.

Indiscutiblemente, la ventilación mecánica constituye un pilar fundamental del tratamiento del SDRA. Durante décadas se utilizó únicamente para intentar normalizar la hipoxemia. Uno de los avances más importantes en la investigación del SDRA ha sido llegar a comprender cómo la ventilación mecánica puede provocar daño pulmonar, dando lugar a la denominada lesión pulmonar por la ventilación (*VILI ventilator-induced lung injury*) tal y como analizamos someramente en el apartado de la fisiopatología del SDRA¹¹⁰. Los objetivos de la ventilación mecánica en el SDRA han cambiado en la última década. Tradicionalmente se priorizó la normalización de los valores de oxigenación, anhídrido carbónico y pH, ventilando con un Vt entre 10-15 ml/Kg. para alcanzar gases arteriales “normales”, en comparación con los 5-6 ml/kg de una respiración normal en reposo^{111,112}.

Como veníamos avanzando, actualmente el objetivo ha cambiado. Consiste en minimizar el potencial daño pulmonar y garantizar una oxigenación aceptable, dando una menor prioridad a conseguir una normalización de la ventilación. Por tanto, se puede considerar que la ventilación mecánica resulta perjudicial para unos pulmones ya lesionados, especialmente cuando ventilamos con Vt y presiones altas causando distensión pulmonar. Esta observación planteó la

idea de que una estrategia de ventilación diseñada para evitar altas presiones y volúmenes podría mejorar la supervivencia.

A fin de justificar esta estrategia tenemos que entender cómo son los pulmones del SDRA. Gracias al conocimiento adquirido tras la introducción de la TC de alta resolución en la década de 1.980, nuestra percepción de los pulmones con SDRA ha cambiado de forma radical. Antes los considerábamos homogéneos, rígidos y pesados. El TC mostró los infiltrados pulmones como una estructura heterogénea, multicompartimental y sugirió la existencia de tres áreas pulmonares funcionalmente bien diferenciadas. En primer lugar, zonas "casi normales", en las que hay una alta porción de tejido aireado. En su mayoría ubicados en la región de pulmón no dependiente que tendría una compliancia casi normal. En segundo lugar, zonas no aireadas, con condensaciones /densidades (principalmente en las regiones dependientes). Y, en tercer y último lugar, una zona intermedia, con un pulmón pobremente aireado con imágenes de "ground glass"¹⁶¹. El área de pulmón ventilable era equivalente a la de un niño sano. Así surgió el concepto, precisamente, de "baby lung". Estos hallazgos sugieren que intentar ventilar un pulmón con SDRA con un Vt pensado para un pulmón normal podía dar lugar a una lesión por distensión, sin descartar el daño que por efecto de apertura y cierre, puede provocar en zonas "normales" sobredistendias^{113,114}.

Esta idea fue avalada por estudios con animales que indican que la sobredistensión alveolar no sólo puede perpetuar, sino también puede causar SDRA. Esto dio lugar al corolario de que los Vt deben ser reducidos al ventilar los pacientes con SDRA^{105,115}. Varios estudios en animales confirmaron que las altas presiones en las vías respiratorias de pulmones sanos causaban rápidos

cambios histopatológicos idénticos a los observados en seres humanos con SDRA. En consecuencia, podría conducir a una inflamación sistémica y dañar órganos extrapulmonares (efecto que se ha denominado biotrauma)¹¹⁶. Estos estudios fueron corroborados con humanos¹¹¹.

La capacidad pulmonar depende de la edad, del sexo y de la altura, sin embargo, habitualmente los valores de Vt se indexan respecto al peso corporal real. Si los pacientes críticos tienen de promedio un 20% mayor que su peso corporal ideal, se programaría un Vt demasiado elevado¹¹⁷. Este trascendente hallazgo condujo a que algunos investigadores decidieran basarse en el peso ideal para calcular el Vt. Decisión crucial para prevenir el VILI.

Fue en 1.993 cuando la Conferencia de consenso de la AECC aconsejó limitar el Vt en los pacientes con SDRA que presentaban un Ppl > 35 cm H₂O, incluso a expensas de ligeros aumentos de la PaCO₂. Esta recomendación se realizó basándose únicamente en estudios animales ya que en ese momento prácticamente no se habían realizado estudios en humanos¹¹⁸. También prescribieron el uso de PEEP para mejorar la oxigenación, dado que en ese momento se objetivaron los efectos deletéreos del uso de alta PEEP, quedando el interrogante de la mejor estrategia de PEEP en estos pacientes, interrogante que todavía perdura en nuestros días¹¹⁹.

Seis grandes ECAS (Tabla 4) han evaluado el efecto de la ventilación mecánica protectora en comparación con los enfoques convencionales en pacientes con LPA/SDRA^{120-124,33}. El denominador común de todas las intervenciones es el uso de bajos Vt y la limitación de la Ppl en detrimento de la "estrategia tradicional".

En primer lugar, Amato et al¹²⁰ publicaron el primer gran estudio que analizaba una estrategia ventilatoria protectora. Observaron una disminución de la mortalidad (38% vs 71%), una menor incidencia de barotrauma y mayor facilidad de destete del grupo de la ventilación protectora. El estudio recibió numerosas críticas dado que el grupo control eran pacientes extremadamente graves. Stewart et al¹²¹ apreciaron una mayor mortalidad en el grupo intervención (50% vs 47%). También Brochard et al¹²², como los anteriores, observaron una mayor mortalidad en el grupo intervención (47% vs 38%). Brower et al¹²³ constataron una mayor mortalidad en el grupo intervención (50% vs 46%).

En un ambicioso estudio del ARDS Network, llevado a cabo en el 2000³³, en el que incluyeron 432 vs 429 pacientes, observaron una menor mortalidad en el grupo intervención (31% vs 40%). En el grupo de ventilación protectora se utilizó el menor Vt de todos los trabajos analizados. Se modificaba el Vt para mantener la Pplat < 30 cm H₂O y por primera vez se establecía un protocolo nítido para tratar la acidosis respiratoria. Este trabajo pone de manifiesto el beneficio de la ventilación protectora en pacientes con SDRA. Posteriormente, el estudio de Villar et al¹²⁴ corroboró la reducción de la mortalidad tanto en UCI (32% vs 53%) como hospitalaria (34% vs 55%) en el grupo de ventilación protectora.

Como no podía ser menos, se han propuesto numerosas teorías para explicar las diferencias en los resultados de estos seis estudios. A pesar de que existe una base fisiopatología que apoya la estrategia protectora, según el metanálisis realizado por Eichacker et al, el beneficio sobre la supervivencia observada en dos de los ECAS podría estar relacionado con la estrategia usada en el brazo

control con un Vt mayor al utilizado en la clínica habitual¹²⁵. Por otra parte, en los brazos control de los tres ensayos "no-beneficioso" los Vt utilizados se tradujeron en una menor Ppl (28-32 cm H₂O) que en los estudios "benéficos" (34-37 cm H₂O). Las presiones alcanzadas en el brazo control de estos tres ensayos parecen ser más congruentes con los detectados habitualmente y fueron consistentes con los valores prerandomización.

Tabla 4. Estudios de ventilación protectora.

	Amato (120)	Stewart (121)	Brochard (122)	Brower (123)	Villar (124)	ARDSnetwork (33)
Número de centros	2	8	25	4	8	10
Criterios de inclusión	SDRA + LIS ≥2.5 +PCP <18 mm Hg	SDRA + PaO ₂ /FiO ₂ <250 con PEEP 5 cmH ₂ O (Pacientes quemados o sépticos Independiente de PaO ₂ /FiO ₂)	-Infiltrados bilaterales - LIS >2.5 - VM con FiO ₂ ≥0.5	PaO ₂ /FiO ₂ ≤200 - Infiltrados bilaterales - No sospecha de IC - VM	Criterios de la EACC	PaO ₂ /FiO ₂ ≤300 - Infiltrados bilaterales - PAWP≤18 mm Hg
Pacientes	29 vs 24	60 vs 60	58 vs 58	26 vs 26	50 vs 53	432 vs 429
Protocolo de ventilación protectora	VT: <6 mL/kg Ppt < 20 cm H ₂ O	VT: ≤8 mL/kg Ppic: ≤30 cm H ₂ O	VT: 6-10 mL/kg Ppt: ≤25-30 cm H ₂ O	VT: 5-8 mL/kg Ppt: ≤30 cm H ₂ O	PEEP: punto inferior de inflexión de la curva + 2 cm H ₂ O con VT bajo (5-8 mL/Kg.)	VT: 6 mL/kg Ppt: ≤30 cm H ₂ O
Protocolo ventilación convencional	VT: 12 mL/kg PaCO ₂ : 35-38 mm Hg	VT: 10-15 mL/kg Ppic: ≤50 cm H ₂ O	VT: 10-15 mL/kg PaCO ₂ : 38-42 mm Hg	VT: 10-12 mL/kg Ppt: ≤45-55 mm Hg	VT: 9-11 mL/kg, PEEP >5 cm H ₂ O	VT: 12 mL/kg Ppt: ≤50 cm H ₂ O
Mortalidad (%) (protectora vs convencional)	38 vs. 71	50 vs. 47	47 vs. 38	50 vs 46	Mortalidad UC: 32 vs.53 Mortalidad hospitalaria. 34 vs. 55	31 vs 40

El efecto beneficioso de los otros dos ensayos podría relacionarse con las diferencias en las presiones meseta en lugar del uso de Vt bajos. Otros estudios han demostrado que la ventilación protectora dependía de los umbrales de Vt, Ppl y la diferencia de Ppl, encontrando mejores resultados con

el uso rutinario de bajo Vt^{126,127}. Según esta información, algunos autores han recomendado que los Vt deben ser valorados con el objetivo de lograr "presiones seguras" (Ppl por debajo de 30-32 cm H₂O) en lugar de estandarizar el uso de Vt bajos para todos los pacientes con SDRA¹²⁸. Por tanto, el Vt se debe seleccionar de forma individualizada para cada paciente según las características de su mecánica pulmonar¹²⁵.

La hipercapnia resultante de estas estrategias ventilatorias podría tener potenciales efectos nocivos. No obstante, los datos experimentales sugieren que la hipercapnia permisiva no sólo es segura sino potencialmente beneficiosa, con mejoras hemodinámicas por la liberación de catecolaminas¹²⁹. Sin embargo, debería utilizarse con precaución en pacientes con cardiopatías y estaría relativamente contraindicado en pacientes con la presión intracraneal elevada.

En una reciente revisión de la *Cochrane database*, a pesar de la heterogeneidad de las poblaciones analizadas, se observa una reducción de la mortalidad a los 28 días, siendo una estrategia totalmente asentada en el tratamiento de los pacientes con SDRA¹³⁰. Más del 95 % de los pacientes con un SDRA ventilados deberían serlo con un valor de Vt < 8 mL/Kg. y de Ppt < 30 cm H₂O según los indicadores de calidad de la SEMICYUC, siendo considerado un indicador de calidad relevante¹³¹.

1.5.2. PEEP (Presión positiva al final de la espiración).

Sin lugar a dudas, la hipoxemia es uno de los rasgos clínicos más característicos en el SDRA. Precisamente por ello los pacientes requerirán altas concentraciones de oxígeno. Su uso prolongado puede derivar en una

toxicidad por oxígeno y podría empeorar la LPA. Una posible solución consiste en administrar PEEP para mejorar la oxigenación y poder disminuir la FiO_2 . La PEEP puede mantener la arquitectura pulmonar dado que previene el colapso de las vías aéreas pequeñas y los alvéolos (desreclutamiento) y reduce el shunt intrapulmonar mejorando aún más la oxigenación y el V/Q ¹³². Niveles altos de PEEP pueden disminuir la lesión pulmonar por la reducción de los fenómenos cíclicos de reclutamiento/desreclutamiento de los alvéolos en las zonas límites de alvéolos aireados y los colapsados¹³³.

Aun con todo, no podemos perder de vista que la PEEP puede tener efectos perjudiciales. Podría sobredistender los alvéolos compliantes, empeorar el V/Q e incluso crear mayor espacio muerto, también por el aumento de la presión intratorácica puede disminuir el retorno venoso y provocar hipotensión arterial.

Los estudios con animales nos advierten que incluso niveles bajos de PEEP pueden reducir el desarrollo de LPA inducida por los cambios cíclicos de presión de la ventilación^{105,116}. El uso de PEEP podría mejorar las atelectasias en las fases precoces de la LPA, y podría llegar a prevenir la LPA en pacientes de alto riesgo. Este punto, no obstante, no ha podido ser demostrado en estudios con humanos. El uso profiláctico de PEEP, aunque no protegiera de la LPA, podría prevenir las atelectasias¹³⁴.

El nivel óptimo de PEEP en los pacientes ventilados con SDRA no está bien definido. Tres grandes ECAS clásicos (Tabla 5) han comparado niveles más altos de PEEP vs bajos niveles en la LPA/SDRA¹³⁵⁻¹³⁷.

Los tres estudios han sido negativos puesto que no consiguen una mejoría en la supervivencia. Incluso dos estudios tuvieron que concluirse prematuramente (ALVEOLI y EXPRESS). No obstante, hay algunos problemas a nivel de las

características basales en las poblaciones (ALVEOLI). Respecto a los resultados, en el estudio LOVS se observó una menor incidencia de hipoxemia refractaria y en el estudio EXPRESS una mejor compliancia pulmonar así como oxigenación en el grupo intervención.

Un reciente metaanálisis¹³⁸ estudió los 2299 pacientes de estos ECAS sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad hospitalaria entre los grupos (32,9% vs 35,3%). Aun así, los pacientes que cumplían criterios de SDRA/LPA se analizaron por separado. Los mayores niveles de PEEP se asociaron a una reducción de la mortalidad hospitalaria en el subgrupo SDRA (34,1% vs 39,1%, rozando la significancia estadística). Estos resultados aconsejan que las estrategias con altos niveles de PEEP pueden beneficiar a los pacientes con mayor reclutamiento previniendo los ciclos de colapso alveolar. El porcentaje de pulmón potencialmente reclutable es altamente variable entre los pacientes, si bien en ausencia de pulmón reclutable la aplicación de mayores niveles de PEEP puede ser perjudicial.

Tabla 5. Estudios analizan la PEEP en el LPA/SDRA.

	ALVEOLI ¹³⁵	LOVS ¹³⁷	EXPRESS ¹³⁶
Numero de centros	23	30	37
Criterios de inclusión	ALI	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 250	ALI
Pacientes (E vs C)	276 vs 273	475 vs 508	385 vs 382
Valoración de PEEP	PaO ₂ /FiO ₂	PaO ₂ /FiO ₂	Control: PEEP 5-9 cm H ₂ O Estudio: PEEP más alta posible sin sobrepasar Ppl > 28-30 cm H ₂ O
Media de PEEP el día 1	Control: 8,9±3,5 Estudio: 14,7±3,5	Control: 10,1±3 Estudio: 15,6±3,9	Control: 7,1±1,8 Estudio: 14,6±3,2
Mortalidad hospital (E vs C)	25 vs 27,5	36 vs 40	35 vs 39

1.5.3. Decúbito prono.

En 1976 Piehl descubrió la técnica de colocar los pacientes con SDRA en decúbito prono. Este hecho reportó una mejoría en su oxigenación¹³⁹. Al girarlos en decúbito prono se han propuesto varios mecanismos fisiológicos que explicarían el beneficio en la oxigenación en los pacientes con un SDRA. Por una parte, aumenta el reclutamiento de las zonas pulmonares dorsales y redistribuye el flujo sanguíneo de las zonas más afectadas mejorando la relación V/Q. Por otra parte, minimiza la compresión de estructuras mediastínicas sobre el pulmón y facilita el lavado de las secreciones de la vía aérea¹⁴⁹.

Además, estudios en animales sugieren que la posición de decúbito prono puede menguar el grado de LPA. El bajo coste de la técnica, junto con los escasos efectos adversos en manos de personal entrenado (a excepción de un mayor riesgo de regurgitación y extubación accidental), la hacen muy aconsejable¹¹¹.

En la década pasada cuatro grandes ECAS (Tabla 6)¹⁴⁰⁻¹⁴³ evaluaron el efecto del decúbito prono. Existen varias diferencias en la metodología de estos estudios (duración del decúbito, gravedad de los pacientes, protocolos de ventilación, etc.).

Ninguno de ellos ha encontrado diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes hipoxémicos con insuficiencia respiratoria aguda. No obstante, los resultados refieren que los pacientes con mayor grado de insuficiencia respiratoria podrían beneficiarse del decúbito prono. Un análisis post-hoc del estudio de Gattironi et al¹⁴⁰ advirtió una sustancial mejoría en la supervivencia a

los 10 días en el subgrupo de pacientes más graves ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 88$, SAPS II > 49 , $\text{Vt} > 12 \text{ mL/Kg.}$). Al analizar otros dos estudios^{142,143}, sólo incluyendo pacientes con SDRA, en el Prone-Supine II estratificaron los pacientes en subgrupos de hipoxemia moderada ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 100-200) y severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$). A pesar de los intentos de estratificación, no pudieron demostrar ningún efecto significativo sobre la supervivencia, ya sea en la población general o en los diferentes subgrupos. Únicamente percibieron una tendencia de menor mortalidad en el grupo de pacientes de mayor hipoxemia. Posteriormente dos metaanálisis^{144,145} señalaron un beneficio en la supervivencia de los pacientes más graves, con una reducción de la mortalidad absoluta sobre el 10%. Este hecho se fundamenta en que los casos de SDRA más graves tendrían un mayor porcentaje de pulmones reclutables, con una mayor cantidad de edema pulmonar y una menor proporción de pulmón aireado (Baby lung). Por tanto, el decúbito prono manifiesta una mejoría en la oxigenación y podría estar asociado con un beneficio en la supervivencia de los pacientes más graves. Esta afirmación se ha visto corroborada en un estudio reciente cuyo objeto era analizar el inicio del decúbito prono en fases precoces del SDRA y en hipoxemia grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mm Hg}$). En él, se percibió una disminución significativa de la mortalidad en el grupo decúbito prono (16 vs 32,8 %) ¹⁴⁶. Además, algunos estudios subreñan que esta mejoría podría estar más marcada en los pacientes obesos ¹⁴⁷.

Tabla 6. Decúbito prono en el SDRA.

	Gattinoni. Prone-Supine I 2001 ¹⁴⁰	Guerin 2004 ¹⁴¹	Mancebo 2004 ¹⁴²	Taccone Prone-Supine II 2009 ¹⁴³	Guerin 2013 PROSEVA ¹⁴⁶
Centros	30	21	13	25	26
Criterios inclusión	ALI	ALI	SDRA	SDRA Predefinido grupo PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mm Hg	SDRA PaO ₂ /FiO ₂ < 150 mm Hg (FiO ₂ ≥ 0.6 con PEEP ≥ 5 cm Hg y tras 12-24h de estabilización)
Pacientes (Pron-Cont)	152 vs 152	413 vs 378	76 vs 60	168 vs 174	227 vs 236
Protocolo prono	Al menos 6 h/d (10 d)	Al menos 8 h/d (hasta criterios de mejoría)	20 h/d	Al menos 20 h/d (mientras dure I respiratoria o 28 d)	Al menos 16 h (max hasta el 28 d) VM: Vt 6 mL/Kg.
Mortalidad (Pron-Cont)	10 d: 21 vs 25 6 m: 62,5 vs 59	28 d: 32 vs 31,5 90 d: 43 vs 42	UCI: 43 vs 58 Hospital: 50 vs 62	6 m: 47 vs 52 Hipoxemia severa: UCI: 46 vs 55 6 m: 53 vs 63	28 d: 16 vs 32,8 90 d: 23,6 vs 41

1.5.4. Maniobras de reclutamiento alveolar.

Las estrategias ventilatorias protectoras pueden provocar atelectasias y empeorar la hipoxia. Las maniobras de reclutamiento alveolar consistentes en el aumento transitorio de la presión transpulmonar en un intento de abrir o reclutar alvéolos colapsados. Entre las diferentes estrategias descritas no está clara la superioridad de ninguna sobre las demás. Un metanálisis con 1185 pacientes analizados registró una mejoría en la oxigenación al realizar maniobras de reclutamiento, pero con un efecto transitorio, observando frecuentes complicaciones como hipotensión y desaturación. Por tanto, su uso se debería valorarse en cada paciente de forma individual y, en última

instancia, utilizarse como estrategia de rescate en situación de hipoxemia refractaria¹⁴⁸.

1.5.5. Alternativas ventilatorias no convencionales.

Se han estudiado diferentes estrategias alternativas para tratar los pacientes con hipoxemia refractaria en los pacientes con SDRA.

1.5.5.1. Ventilación de alta frecuencia. (HFV).

Como su propio nombre indica, esta modalidad consiste en el uso de Vt muy bajos a muy alta frecuencia (180-1800 ciclos/minuto) en un intento de mantener una alta presión media en vía aérea pero con mínimas diferencias de presiones durante el ciclo. En teoría, esto permite reclutar alvéolos y mantenerlos abiertos durante todo el ciclo evitando el colapso espiratorio¹⁵⁰. La evidencia inicial del uso de la HFV en el SDRA surgida de pequeñas series de casos mostraba una mejoría en la oxigenación. En la última década, diversos estudios han analizado el impacto de la HFV en comparación con la ventilación convencional. El primero¹⁵¹ analizó 148 pacientes adultos con SDRA (HFV vs estrategia convencional) observando una mejoría precoz (<24 horas) pero transitoria de la oxigenación y una tendencia a una menor mortalidad en el grupo de alta frecuencia (a los 30 días y 6 meses). Los autores no señalaron una mayor incidencia de efectos adversos. En un segundo estudio¹⁵², interrumpido por escasa inclusión, a los 61 pacientes no se observaron diferencias en sus desenlaces. Un metaanálisis¹⁵³ sugirió una tendencia menor en la mortalidad y la duración de la ventilación. Se han publicado al respecto

dos estudios más recientes. El primero analizó una estrategia precoz de HFV vs ventilación convencional en pacientes con SDRA moderado-severo. Fue interrumpido precozmente tras la inclusión de 548 de los 1200 casos previstos¹⁵⁴ por observar mayor mortalidad en el grupo HFV (47% vs 35%). En el grupo HFV los pacientes requirieron mayor cantidad de sedación, relajantes musculares y soporte vasoactivo que en el grupo control. El segundo estudio reciente¹⁵⁵ también investigó el impacto precoz de la HFV respecto una estrategia convencional en fase precoz de SDRA (397 vs 398 pacientes) sin observar ninguna diferencia en la mortalidad a los 30 días. Una reciente revisión de la Cochrane Database (sin incluir los ensayos más recientes) concluye que fue una estrategia prometedora antes de la introducción de la ventilación protectora¹⁵⁶.

1.5.6. Soporte extracorpóreo.

Se han diseñado diferentes dispositivos de soporte extracorpóreo para asegurar el correcto intercambio de gases. El ECMO (Extracorporeal Membrane Oxigenation) es un dispositivo por el cual, mediante el paso de la sangre del paciente por un oxigenador de membrana, se asegura el intercambio de gases. Sin embargo, tuvo unos inicios decepcionantes en la década de 1.970¹⁵⁷. No será hasta 2.009 cuando un gran estudio multicéntrico (CESAR study), que comparó ECMO vs ventilación mecánica convencional, mostró una mejor supervivencia el brazo estudio (63% vs 47%). El ECMO se realizó en centros altamente especializados y en pacientes muy seleccionados. En el análisis del estudio se plantearon dudas por la estrategia ventilatoria del grupo control. No debemos olvidar la complejidad de ésta. En ocasiones

requiere del traslado del paciente a un centro especializado, unos accesos vasculares de gran calibre y anticoagulación completa. Además resulta sumamente cara. Parece razonable reservarla para situaciones de hipoxemia refractaria y en centros especializados¹⁵⁸. Otra estrategia incipiente de utilización más sencilla es el ECCO2-R (extracorporeal carbon dioxide removal). Ésta consiste en una membrana de oxigenación extracorpórea de pequeña superficie que únicamente tiene una capacidad significativa para eliminar CO₂ (entre un 15-25%), con escasa capacidad de oxigenación (8% aproximadamente). Gracias a esta capacidad de eliminación de CO₂ permitiría conseguir un rango de ventilación “hiperprotectora”. Si bien todavía existe escasa experiencia clínica publicada. Un ECA clásico utilizando ECCO2R no mostró ningún efecto sobre la mortalidad¹⁵⁹. En otro estudio en que se combinó con estrategias ventilatorias hiperprotectoras se apreció una mejoría de la mecánica pulmonar¹⁶⁰. Aún con todo, se necesitan estudios más amplios para conocer el verdadero papel que jugarán las técnicas extracorpóreas en los pacientes con SDRA.

1.5.7. Estrategias farmacológicas.

1.5.7.1. Bloqueantes neuromusculares.

Tradicionalmente los bloqueantes neuromusculares se han usado para mejorar la adaptación a la ventilación mecánica en situaciones de hipoxemia extrema. En situación de hipoxemia severa (PaO₂/FiO₂ <150 mm Hg) mejoran considerablemente la oxigenación y reducen la liberación de citoquinas proinflamatorias^{162,163}. Un ECA comparó cis-atracurio vs placebo durante 48 h

en pacientes con SDRA grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mm Hg). Se advirtió una mejoría de la supervivencia a los 90 días y una menor duración de la ventilación mecánica en el grupo cis-atracurio, sin presentar mayor incidencia de problemas musculares al despertar¹⁶⁴. El beneficio podría deberse a la parálisis secundaria del fármaco, a los posibles efectos antiinflamatorios adicionales o a la posible reducción del consumo de oxígeno. No debemos olvidar que el uso de bloqueantes musculares se ha asociado a polineuropatía del paciente crítico con la consiguiente prolongación del destete, estancias más largas y aumento de la mortalidad¹⁶⁵. Actualmente todavía no se puede generalizar su uso al margen de las indicaciones habituales y siempre aplicarlo en periodos cortos y en fases precoces.

1.5.7.2. Vasodilatadores.

1.5.7.2.1. Óxido nítrico inhalado (NOi).

El óxido nítrico inhalado es un potente vasodilatador endógeno. Cuando es inhalado reduce las alteraciones en el V/Q mejorando la oxigenación por una vasodilatación pulmonar selectiva en unidades alveolares ventiladas. Se ha testado en pacientes con insuficiencia respiratoria hipóxica, LPA y SDRA. El NOi también reduce la resistencia vascular pulmonar en pacientes con SDRA¹⁶⁶. Los efectos adversos del NOi son metahemoglobinemia, productos citotóxicos de nitrógeno (dióxido de nitrógeno) y disfunción plaquetaria. Un estudio canadiense fechado en 2.004 informó que hasta el 30% de los médicos de cuidados críticos usaban NOi en determinados pacientes con SDRA¹⁶⁷, lo que sugiere su uso generalizado como tratamiento de rescate a pesar de la

escasa evidencia existente. Una revisión de la Cochrane Database que analizó 14 ensayos clínicos con 1.303 pacientes (que incluían pacientes pediátricos y adultos), mostró sólo una mejoría transitoria en la oxigenación sin un beneficio en la supervivencia, en la duración de la ventilación mecánica, estancia en UCI u hospitalaria, encontrando una mayor incidencia de fracaso renal en el grupo tratado con NOi¹⁶⁸. Su aplicación decrece actualmente por la escasa evidencia y su elevado coste, si bien sigue considerándose pertinente como tratamiento de rescate coadyuvante y de última línea terapéutica.

1.5.7.2.2. Prostanoides.

La prostaciclina, como analizaremos más adelante, es un derivado del ácido araquidónico que provoca una vasodilatación pulmonar. Se usa para tratar la hipertensión pulmonar primaria. También puede tener efectos sobre la inflamación al reducir la adhesión de los neutrófilos. La prostaciclina nebulizada (PGI₂) tiene efectos similares al NOi pero con un coste mayor. Mejora la oxigenación, la vasodilatación pulmonar y reduce el shunt. Si bien mejora la oxigenación en estudios pediátricos, esto no se ha podido percibir en pacientes adultos con SDRA.

El efecto de la prostaglandina PGE₁ endovenosa fue evaluada en una revisión sistemática de la Cochrane analizando 6 estudios y 697 pacientes. No se observó ningún beneficio en la mortalidad pero sí una mayor incidencia de hipotensión, arritmias e hipoxia. Actualmente no se recomienda su uso habitual¹⁶⁹.

1.5.7.3. Agentes antiinflamatorios.

1.5.7.3.1. Corticoides.

El desarrollo típico del SDRA se inicia con un severo proceso inflamatorio seguido de cambios fibroproliferativos. El uso de esteroides podría reducir esta inflamación y moderar la fibrosis. Se han testado diferentes estrategias de tratamiento en el SDRA.

En pacientes de alto riesgo, altas dosis de corticoides no previenen la aparición de SDRA¹⁷⁰. Además, altas dosis de corticoides no modifican la evolución de la LPA en la fase precoz del SDRA¹⁷¹.

Varios estudios antiguos no controlados insinuaron pequeños beneficios clínicos del tratamiento prolongado con dosis moderadas o altas con glucocorticoides. Un ECA del ARDS Network evaluó el efecto de los esteroides en la etapa tardía de fibrosis (después de 7 días) sin registrar ningún efecto sobre la mortalidad. Incluso se vislumbró una mayor mortalidad en los pacientes tratados a los 14 días del inicio del SDRA¹⁷². Un estudio de Meduri et al mostró que al administrar corticosteroides a bajas dosis en las primeras etapas de SDRA se percibía una mejoría de la mortalidad en la UCI, menor estancia hospitalaria, menor tasa de infección y una menor duración de la ventilación mecánica. Sin embargo, este estudio estuvo limitado por problemas metodológicos, incluyendo una relación de asignación al azar 2:1 y cruces frecuentes. Además, un aumento del número de pacientes con soporte de catecolaminas en el grupo de tratamiento pudo haber sesgado la mortalidad resultante de este grupo¹⁷³. Se necesitan estudios más exhaustivos y rigurosos

para evaluar el efecto de los corticoides. A partir de la evidencia disponible, los corticosteroides no están indicados en la prevención. La dosis, duración y fecha de inicio del tratamiento sigue constituyendo un tema polémico. El uso prolongado de los corticosteroides puede moderar la repercusión fibrótica, si bien esto debe sopesarse frente a los efectos perjudiciales de los esteroides. No se recomienda iniciar corticosteroides más allá de 14 días después del inicio de SDRA.

1.5.7.3.2. Ketaconazol.

El ketaconazol es un derivado imidazólico que inhibe la síntesis del tromboxano A₂ (un potente vasoconstrictor involucrado en la agregación de plaquetas y en el reclutamiento de neutrófilos). Asimismo, actúa a nivel de los macrófagos alveolares. Precisamente, a causa de su potencial papel antiinflamatorio, fue evaluado en el SDRA. Estudios preventivos iniciales sugirieron un impacto favorable¹⁷⁴. No obstante, un ECA del ARDS Network no ofreció ninguna mejoría en la mortalidad desaconsejándose en la actualidad su uso en el tratamiento del LPA/SDRA¹⁷⁵.

1.5.7.3.3. Lisofilina y pentoxifilina.

Mientras que la pentoxifilina es un inhibidor de la fosfodiesterasa, la lisofilina resulta ser un derivado de la pentoxifilina con propiedades antiinflamatorias. Como tal, reduce los niveles circulantes de ácidos grasos libres oxidados observados en los pacientes con SDRA, inhibe la acumulación de neutrófilos y la producción de citoquinas pro-inflamatorias (TNF α , IL-1, IL-6). Aunque los

estudios con animales mostraron unos resultados preliminares prometedores, no se pudieron confirmar en un estudio de la ADRS Network. No se encontró ningún beneficio. Sino que, incluso, se observó una tendencia hacia una mayor mortalidad en los pacientes tratados con lisofillina. En definitiva, no se recomienda su uso en el tratamiento del SDRA¹⁷⁶.

1.5.7.3.4. Sivelestat (inhibidor de la elastasa de los neutrófilos).

La elastasa de los neutrófilos secretada por los neutrófilos activados desempeña un papel crucial en el daño endotelial y en los cambios en la permeabilidad vascular durante el SDRA. Por su parte, el sivelestat es un inhibidor de la elastasa de los neutrófilos que se estudió en un estudio fase II / III (STRIVE). Se vio que inducía a una mayor mortalidad en el grupo tratamiento, por lo cual fue abortado precozmente¹⁷⁷. Por otra parte, el depelestat es otro inhibidor de la elastasa de los neutrófilos. En la actualidad, este último se está evaluando en pacientes con SDRA en un estudio de fase II. Esto nos permite concluir que los inhibidores de la elastasa de neutrófilos siguen siendo una terapia experimental.

1.5.7.3.5. Antioxidantes.

Los radicales libres de oxígeno son producidos tanto por los neutrófilos activados como por los macrófagos. Se sostiene que juegan un importante papel en las vías inflamatorias que conducen al daño celular en pacientes con SDRA. El glutatión es un antioxidante que se produce en el hígado y cuyos niveles se reducen en el fluido alveolar en pacientes con SDRA¹⁷². Así se

puede reponer por la suplementación de su precursor, la N-acetilcisteína. Varios estudios de reducido tamaño muestral no han demostrado que haya un beneficio en la mortalidad con el uso de N-acetilcisteína en el SDRA¹⁶⁹.

1.5.7.3.6. Fármacos β_2 agonistas adrenérgicos.

Como es sabido, la resolución del SDRA depende de una correcta reducción del edema alveolar. El aclaramiento defectuoso del edema alveolar se asocia con una menor supervivencia en el SDRA⁷³. Estudios preclínicos constataron el potencial efecto favorable de los agonistas β_2 . Estos acelerarían la resolución del edema alveolar al disminuir la inflamación y facilitar el transporte del agua. A causa de dichos efectos, se estudió el uso de salbutamol en pacientes con SDRA^{81,178}.

El efecto de los agonistas β_2 en el SDRA ha sido ampliamente estudiado. Un estudio de fase II/III analizó el efecto del albuterol nebulizado sin extraer ningún beneficio en la supervivencia¹⁷⁹. El salbutamol intravenoso se analizó en dos estudios. El BALTI-1 observó una disminución del agua pulmonar en el grupo tratado con salbutamol¹⁸⁰. Estos mismos autores fracasaron al intentar demostrar una mejoría en la supervivencia. De hecho, podrían estar relacionados con un aumento de la mortalidad (estudio BALTI-2)¹⁸¹. Por consiguiente, los agonistas β_2 no resultan una terapia recomendada en los pacientes con un SDRA en la actualidad.

1.5.8. Balances de fluidos.

Algunos estudios sugieren que al aumentar la permeabilidad capilar del pulmón, el agua pulmonar se acumula en un mayor grado (incluso con presiones capilares bajas). Además, estudios en animales subrayan que la reducción de agua pulmonar extravascular mejora tanto la oxigenación como la compliancia pulmonar. A principios de la década de los 90 se pusieron de manifiesto los primeros resultados prometedores en pacientes con SDRA¹⁸².

Hoy se sabe que la gestión óptima de líquidos constituye un paso esencial en la reanimación de los pacientes críticos. Si bien son importantes para mantener una presión intravascular para una adecuada perfusión de los órganos, el aumento de la presión hidrostática capilar por un aporte excesivo de líquido puede desembocar en un empeoramiento del edema pulmonar en pacientes con SDRA. Por su parte el balance positivo de fluidos se asociará con una peor evolución en estos pacientes¹⁸³. Un estudio realizado por el ARDS Network; *Fluids and Catheters Treatment Trial (FACTT study)*³⁹ examinó el efecto de una estrategia liberal de líquidos frente a una conservadora en pacientes con SDRA. A pesar de que no encontrar diferencias en la mortalidad entre los grupos, en el grupo conservador se observó una mejoría en la oxigenación, en la estancia hospitalaria y en la duración de la ventilación mecánica, sin un aumento de la disfunción de otros órganos como el riñón. En general, se recomienda una estrategia conservadora en la gestión de los fluidos tras la reanimación inicial para lograr un posterior balance neutral acumulado, sin comprometer las variables cardiovasculares y renales. La ventaja de esta estrategia es que es fácilmente aplicable, además de barata y segura.

1.5.9. Surfactante exógeno.

El surfactante pulmonar es una mezcla compleja de fosfolípidos, proteínas y lípidos neutros producidos por las células alveolares tipo II. Ayuda a mantener la tensión superficial alveolar y está involucrado, asimismo, en la respuesta inmune. El lavado broncoalveolar de los pacientes con SDRA muestra cambios en la composición de los fosfolípidos así como una disminución de los niveles de proteínas tensioactivas¹⁸⁶. Diferentes experimentos han intentado probar el potencial efecto beneficioso de la administración de surfactante exógeno en los pacientes adultos con SDRA. Al contrario con lo que ocurre en recién nacidos y en los niños, no se ha podido descubrir un manifiesto impacto favorable sobre la mortalidad ni sobre la oxigenación. Pese a que las limitaciones de estos estudios incluyen aporte insuficiente de surfactante y escasa incorporación de proteínas hidrófilas, la razón posiblemente más importante de su fracaso sería que no se ha identificado todavía la población de pacientes que podrían beneficiarse¹⁸⁷.

1.5.10. Células madre mesenquimales (MSC).

Las así llamadas MSC son células derivadas de la médula ósea con capacidad para diversificarse en diferentes tipos de células. Su importancia terapéutica se halla bajo investigación en muchas enfermedades incluyendo la LPA. En modelos animales con LPA y *ex-vivos* con pulmón humano, el aporte de MSC por vía intravenosa condujo a una reducción en la liberación de citoquinas proinflamatorias y de citoquinas antiinflamatorias, en especial IL-10. También de una normalización de permeabilidad vascular y epitelial a proteínas,

reduciendo el edema pulmonar y mejorando el porcentaje de retirada del líquido alveolar¹⁸⁴.

En un modelo *ex-vivo* de pulmón humano con LPA por LPS la administración de MSC mostró una disminución del fluido alveolar y un aumento del factor de crecimiento de los queratinocitos que es una citoquina además de un potente mitógeno que actúa específicamente sobre las células epiteliales. En modelos de LPA tiene un efecto protector e induce a la proliferación de células tipo II disminuyendo el edema. Todo esto hace que actualmente se estén desarrollando estudios MSC en humanos⁸⁶.

1.5.11. Otras estrategias.

Aparte de las ya enumeradas, se han testado un importante número de estrategias con unos resultados decepcionantes. Por ejemplo, las estatinas por sus potenciales efectos antiinflamatorios con unos datos preclínicos preliminares prometedores pero con unos clínicos muy dispares. O la proteína C activada, interferon β , heparina nebulizada, CytoSorb (cartucho de adsorción de citoquinas), entre un largo etc¹⁸⁵.

Desgraciadamente, numerosos ensayos clínicos han fracasado. Se han buscado diferentes explicaciones como muestras de pacientes muy heterogéneas. Pero posiblemente el principal motivo es que no se disponen de modelos animales que representen adecuadamente la patogénesis del SDRA en humanos.

En próximos apartados analizaremos el potencial impacto de la inmunonutrición. Este análisis constituirá uno de los cuerpos principales de la presente tesis.

2 Emulsiones lipídicas.

2.1. Ácidos grasos.

Prácticamente hasta finales de la década de 1.920, se creyó que los ácidos grasos no tenían otra función que la de servir de fuente de energía o de vehículo de vitaminas liposolubles y que como tal, no eran esenciales para la vida. A finales de esa década, en 1.929 se publican los primeros trabajos con ratas que demostraban la existencia de ácidos grasos esenciales, imprescindibles para la vida¹⁸⁸. No será hasta 1960 en que se consigue demostrar su existencia en humanos cuando se instauran las primeras dietas parenterales exentas de lípidos. Se observaron de forma clara los primeros signos carenciales. Con posterioridad, progresivamente se ha reconocido el papel crucial del los ácidos grasos¹⁸⁹.

Los ácidos grasos son los lípidos de mayor interés nutricional. Además de importantes funciones estructurales y funcionales en el organismo (donde actúan como fuente de energía y componentes principales de las membranas celulares), son precursores de moléculas de señalización y reguladores de respuesta celular¹⁹⁰. Forman parte de los triglicéridos, de los lípidos complejos y pueden llegar a esterificar el colesterol. Están formados por una cadena hidrocarbonada ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$) delimitada por un grupo metilo ($-\text{CH}_3$) y un grupo carboxilo ($-\text{COOH}$) que puede estar totalmente saturada o tener uno o varios dobles enlaces, denominándose entonces como insaturados, habitualmente en posición cis y casi siempre en un número par de átomos de carbono. De acuerdo con su longitud, se clasifican en ácidos grasos de cadena

corta (< 8 carbonos), de cadena media (8-14 carbonos) y de cadena larga (16 o más). En ocasiones, las cadenas de más de 20 carbonos son llamados de cadena muy larga.

Por una parte, los ácidos grasos saturados (AGS) son estructuras lineales de átomos de carbono unidos por enlaces simples. Son muy abundantes en algunos aceites vegetales como el coco, la palma y en especial en mamíferos terrestres. Nuestro organismo es capaz de sintetizarlos.

Por otra parte, los ácidos grasos insaturados (AGI) presentan dobles enlaces, que provocan codos en sus estructuras. Pueden ser monoinsaturados (AGMI) o poliinsaturados (AGPI). Se conocen un total de 4 familias de AGI:

- Serie n-3 derivados del ácido α -linolénico (LNA 18:3 n-3).
- Serie n-6 derivados del ácido linoleico (LA 18:2 n-6).
- Serie n-7 derivados del ácido palmítico (PA 16:1 n-7).
- Serie n-9 derivados del ácido oleico (AO 18:1 n-9).

El AGMI más relevante en nuestro medio es el ácido oleico presente en el aceite de oliva (representando hasta el 80%) y en menor medida en casi todas las grasas animales. El organismo es capaz de introducir un doble enlace a partir del ácido esteárico (18:0) y puede formar el oleico gracias a la Δ^9 desaturasa.

Los AGPI poseedores de dos o más dobles enlaces se clasifican en función de la colocación del último doble enlace respecto al metilo terminal. Así se pueden establecer dos tipos: los AGPI n-6 y los n-3. De todos ellos, el ácido linoleico (LA) y el ácido α -linolénico (LNA) se consideran esenciales en el ser humano al no poderse sintetizar de forma endógena por carecer de la Δ^{12} y la Δ^{15} desaturasas y no poder introducir dobles enlaces en los carbonos 12 ni 15.

Por ello deben ser ingeridos a través de la dieta en pequeñas cantidades (LA un 2% y el LNA un 0.5% de la energía total). Son los precursores de los AGPI de cadena larga. Los animales solamente pueden actuar sobre un AGMI introduciendo dobles enlaces en la zona comprendida entre el doble enlace existente (Δ^9) y el grupo carboxil. En cambio, otros organismos como las plantas y algas pueden introducir nuevos dobles enlaces entre el existente y la parte más alejada del grupo carboxil (grupo metilo terminal)¹⁹⁰.

Los AGPI n-6 derivan del LA. Se encuentran en abundancia en el reino vegetal, en especial en semillas vegetales como la soja, maíz y girasol. Son los precursores del ácido araquidónico (AA, 20:4 n-6) presente en los alimentos de origen animal. En el paciente crítico se recomienda un aporte entre 9-12 g/d²¹⁸.

Los AGPI n-3 derivan del LNA (se forma del LA por acción de la Δ^{15} desaturasa). Están presentes en una alta proporción relativa (más del 50% de sus ácidos) en las hojas verdes, pero en escasa proporción absoluta, porque las hojas tienen una cantidad de grasas muy reducida que no pueden ser consideradas una fuente dietética significativa de LNA. Diferentes semillas y algunos frutos secos pueden contener cantidades significativas. El aceite de linaza contiene entre un 45-55% de LNA. El aceite de soja, aceite de colza y las nueces contienen menos del 10% de los ácidos grasos en forma de LNA. Escasean en el aceite de maíz, el de girasol o el de cártamo, (muy ricos en ácido linoleico). La ingesta diaria de LNA en los adultos occidentales se encuentra entre 0.5-2 g/d¹⁹⁶ y los requerimientos en los pacientes críticos se estiman entre 1-3 g/d²¹⁸. Del LNA se sintetizan los ácidos eicopentaenoico (EPA, 20:5 n-3) y docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3). No obstante, como veremos más adelante, la manera más óptima por excelencia de conseguirlos

es mediante la ingesta exógena directa desde seres vivos marinos (peces, mariscos y algas marinas) que son una fuente mucho más eficiente de AGPI n-3 de cadena muy larga¹⁹¹.

2.1.1. Biosíntesis de los AGPI de cadena larga.

Huelga recordar que los AGPI se sintetizan en el retículo endoplasmático de tejidos altamente especializados como el hígado y en menor medida en el intestino, la retina o el cerebro. En el hombre, las dos familias de AGPI no son interconvertibles entre sí dado que compiten por las mismas enzimas en los diferentes niveles de la síntesis. Esta peculiaridad resulta crucial en el tratamiento de nuestros pacientes, como veremos más adelante¹⁹². El control de la síntesis de AGPI de cadena larga está influenciado por múltiples factores como las grasas de la dieta y otros factores endógenos (tales como la insulina, la hormona del crecimiento, estímulos inflamatorios y proliferadores peroxisómicos)¹⁹³.

El LA y el LNA son los precursores de ácidos más insaturados mediante diferentes desaturasas (Δ^6 y Δ^5 desaturasas) responsables de introducir nuevos dobles enlaces y elongasas (ácido graso-elongasa) encargadas de incrementar la longitud de la cadena hidrocarbonatada que sintetizarán ácidos grasos más largos e insaturados: AA, DHA y EPA. Todas las transformaciones quedarán restringidas en el espacio comprendido entre el carbono Δ^9 y el grupo carboxil. La Δ^6 desaturasa condiciona el paso limitante de la ruta biosintética. La actividad de las Δ^6 y Δ^5 desaturasas está regulada por el estado nutricional, por las hormonas y la inhibición por retroalimentación de los productos finales, creando una red de control complejo para la síntesis endógena de AGPI de

cadena larga. Las desaturasas presentan una escasa especificidad de sustrato, mayor para los sustratos más insaturados. El LA es el ácido graso más abundante en la dieta. Esto provoca que la concentración tisular de los derivados de la serie n-6 sea mucho mayor que los de la serie n-3¹⁹².

La Δ^6 desaturasa convierte el LA en ácido γ -linoleico (GLA 18:3n-6) que es elongado a ácido dihomo- γ -linoleico (DGLA 20:3n-6), siendo el sustrato de la enzima Δ^5 -desaturasa que da lugar al AA (20:4n-6).

Gracias a la acción de la Δ^6 -desaturasa, el ácido α -linolénico se convierte en ácido estearidónico (18:4n-3). Este se elonga a eicosatetraenoico (20:4n-3) y mediante la Δ^5 desaturasa, se convierte en EPA (20:5n-3). Del EPA se sintetizará el DHA (22:6n-3) a través del paso en DPA (22:5n-3). La Δ^6 desaturasa participa en esta conversión, paso también limitado por β -oxidación peroxisomal¹⁹⁴. Paralelamente, usando la misma vía enzimática, el AA produce los ácidos 22:4n-6, 24:4n-6, 24:5n-6, 22:5n-6. De ahí concluimos que el LA y LNA compiten constantemente por las mismas enzimas¹⁹⁵.

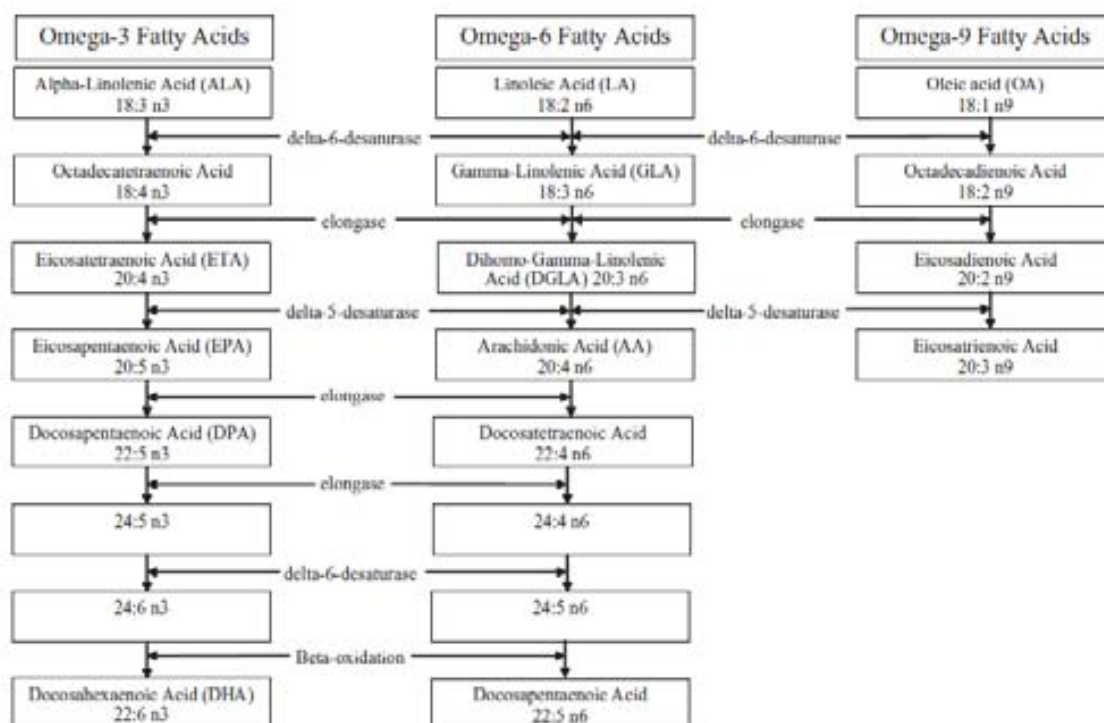
Estas vías descritas son muy poco eficientes. Por ello, la mejor forma de conseguir los ácidos grasos no esenciales (AA, EPA, DPA y DHA) es mediante la ingesta directa. En particular, la conversión en el producto final DHA parece ser especialmente limitada^{194,196} y al final son incorporados a través de la dieta. La conversión de ácido estearidónico a EPA es superior a la del LNA. Debido, probablemente, a que la conversión de ácido estearidónico no requiere la actividad de la Δ^6 desaturasa (enzima limitadora). La limitada β -oxidación peroxisomal de DHA puede generar EPA y DPA, proceso al que se denomina retro-conversión. Diversos estudios mostraron resultados variables de conversión. Estos insinúan que sólo entre un 2 y 10% del LNA se convierte en

EPA o DHA, mas otros autores encontraron valores más extremos, < 7% de EPA¹⁹⁷.

Los AGPI de cadena larga se pueden incorporar a la membrana celular y servir de sustrato a mediadores lipídicos relacionados con gran cantidad de procesos biológicos tanto fisiológicos como patológicos, como analizaremos en adelante.

Los alimentos vegetales ricos en LNA y en ácido estearidónico (que, como vimos, pueden ser precursores de EPA y DHA) podrían compartir algunas de sus capacidades. Estas acciones se deben a su conversión en formas activas como EPA. Precisamente por ser una conversión limitada su potencia biológica es menor que EPA y DHA¹⁹⁶.

Tabla 7. Biosíntesis de los AGPI.



Vanek WV. Nutr Clin Pract. 2012; 27:150-92. Reproducido con permiso del editor.

2.2. Mediadores lipídicos de la inflamación.

Durante décadas, los lípidos fueron considerados importantes sólo por su aspecto nutricional y estructural. Esta creencia cambió radicalmente en los años 70 y 80 del siglo pasado con el hallazgo de las prostaglandinas (PGs) (el primer mediador lipídico intracelular). Con el paso del tiempo se han ido descubriendo otros derivados de AA como los leucotrienos (LTs) y las lipoxinas (LXs)¹⁹⁸. Se denominan *eicosanoides* al conjunto de sustancias (prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina, leucotrienos, lipoxinas, etc.), compuestos por AGPI de 20 átomos de carbono con una enorme y diversa actividad biológica, incluso contrapuesta y de gran distribución en nuestro organismo. Todos los eicosanoides son sintetizados a partir de los tres ácidos grasos de 20 carbonos [ácido dihomo- γ -linoleico (DGLA 20:3n-6), AA y EPA] de la vía del LA y del LNA. El AA es el precursor más abundante en el ser humano. Los derivados de los otros dos ácidos grasos tienen una presencia mucho menor, si bien manipulaciones en su aporte podrían modificar los niveles, tal y como intentaremos apuntar posteriormente.

Los prostanoides (PGs, TX y la PGI₂) derivados de la acción de la ciclooxigenasa están formados por un anillo ciclopentano y dos cadenas laterales. La estructura del anillo, con diversas sustituciones, es designada con las letras mayúsculas A, B... La posición del OH en el carbono 9 origina dos formas, α y β . El subíndice 1, 2,.. señala el número de dobles enlaces en la cadena lateral e identifica el ácido graso precursor.

Los leucotrienos (LT), derivados de la acción de la lipoxigenasa, carecen de anillo. Su disposición lineal posee los enlaces dobles propios del ácido graso

precursor; cuatro en el caso de AA, si bien tres de ellos están de manera conjugada. Su nombre procede de su estructura química y de que su síntesis se realiza predominantemente en los leucocitos. La letra mayúscula que acompaña al LT (A, B, C, D, E y F) indica la naturaleza de los sustituyentes y el subíndice numérico, el número de dobles enlaces presentes (nomenclatura similar a todos los eicosanoides). El sitio de oxidación inicial es el carbono 5, por lo que derivan del ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE) y se denominan LTA₄, LTB₄, etc¹⁹⁹.

Existen otros muchos derivados eicosanoides “*no clásicos*” como por ejemplo, los derivados de la 12 lipoxigenasa (hepoxilinas, lipoxinas), vía del citocromo P450 (ácido epoxieicosatrienoico), derivados de la peroxidación por radicales libres (isoprostanos e isofuranos), anandamina y otros endocannabinoides, todos ellos juegan una importante función en calidad de mediadores celulares. Cabe mencionar que estos derivados lipídicos exceden el marco temático de la presente tesis.

2.2.1. Biosíntesis de los eicosanoides.

Sin duda, el AA es el precursor más importante en la síntesis de los eicosanoides, siendo movilizado de las membranas celulares en relación con diferentes estímulos como catecolaminas, trombina, bradicinina por las fosfolipasas (PLs) de las cuales se conocen más de 15 tipos diferentes. La principal es la PLA₂ citosólica grupo IV (cPLA₂). Este primer paso parece ser el factor limitante que condiciona la síntesis de eicosanoides. Intervienen dos mecanismos diferentes. El primero, catalizado por la fosfolipasa A₂, escinde la estructura de los glicerofosfolípidos liberando el ácido graso y un lisofosfolípido.

En el segundo, mediado por la fosfolipasa C, se rompe el fosfolípido en la unión esterfosfato y se produce 1,2-diacilglicerol, Sobre éste actúan seguidamente diversas lipasas capaces de originar el AA y el glicerol^{199,200}.

La preponderancia de las diferentes vías sintéticas de los eicosanoides dependerá de cada tejido²⁰¹.

2.2.1.1. Biosíntesis de los prostanoides (prostaglandinas y tromboxanos)

(vía de la cicloxigena):

El AA se transforma en PGH₂ mediante la prostaglandina H sintasa [más comúnmente conocida como cicloxigena (COX)], localizada en el reticuloendoplasmático. Conocemos varias isoformas de la enzima COX. Por una parte, la COX-1, con unos niveles muy constantes en las mismas poblaciones celulares (aunque se pueden observar variaciones moderadas). Ésta sería la encargada de sintetizar prostanoides responsables de la respuesta fisiológica y de la homeostasis general. Por la otra, la COX-2, indetectable en situación basal en la mayoría de tejidos, inducible por citoquinas como IL1b durante la inflamación. Ésta expresa una alta especificidad de sustrato inducible, expresada principalmente en células inflamatorias. Sería la responsable del aumento de la producción de PGs coincidiendo con la activación de las mismas en zonas inflamadas o tejidos agredidos²⁰².

En ambas isoformas, la COX es altamente expresada en el pulmón²⁰³. La COX es un elemento limitante crucial que evitaría la producción masiva de prostanoides y es inhibible con glucocorticoides. Recientemente se ha descrito una tercera isoforma COX-3 cuyo rol todavía es escasamente conocido.

La COX cataliza la conversión de ácidos grasos libres a prostanoïdes en dos pasos. En el primer paso, la ciclooxigenasa rompe el ciclopentano y se añaden dos moléculas de O₂ como enlaces peróxidos. Las cargas negativas hacen que se corra el electrón formando el ciclopentano (un anillo de 5 carbonos cercano a la mitad de la cadena del ácido graso). Ello forma la prostaglandina G₂ (PGG₂) altamente inestable, de vida corta que se transforma rápidamente (catalizado por la actividad hidroxiperoxidasa), a PGH₂ al quebrarse el grupo peróxido que al liberar un oxígeno forma la PGH. Genéricamente, estas dos prostaglandinas son denominadas *endoperóxidos intermedios*. La etapa de transformación del AA a PGH₂ acontece en todas las células. Las etapas posteriores dependerán de cada célula, de las enzimas que posea y del balance de cofactores.

La PGH₂ da lugar a todas las prostaglandinas y a todos los tromboxanos (TX). A partir de la PGH₂, a través de la PGE sintetasa se sintetiza la prostaglandina E₂ (PGE₂). La PGD sintetasa sintetiza la prostaglandina D₂ (PGD₂) y tras reducción la PGF_{2α}. En la PGH₂ puede actuar otras dos enzimas. Por una parte, la tromboxano-sintetasa sintetizando el TXA₂ (que es muy potente). Se metaboliza rápidamente de forma no enzimática (semivida inferior a tres minutos). También sintetiza el TXB₂ que es más estable aunque menos potente. Por otra parte, la prostaciclín-sintetasa que origina la PGI₂ como la anterior, metabolizada muy rápidamente (semivida inferior a 3 minutos) en un metabolito inactivo la 6-keto-PGF_{1α}^{199,200}.

Existe una especificidad de tejidos en la síntesis de prostanoïdes. Los tromboxanos se encuentran en las plaquetas y en los macrófagos; las

prostaciclina, en las células endoteliales; la PGF en el útero; por último la PGD en las células del cerebro y en los mastocitos²⁰⁴.

Los prostanoideos sintetizados salen de la célula a través de transportadores. Así, actúan en las células diana mediante receptores específicos localizados en las membranas celulares y asociados a proteínas G. Se han clasificado diferentes receptores; DP para PGD₂, EP para PGE₂, FP para PGF_{2α} (y su metabolito estable 6-keto-PGF_{2α}), IP para PGI₂ y TP para TXA₂. A pesar de esta clasificación, los mediadores lipídicos actúan de forma cruzada en cada uno de los receptores con mayor o menor afinidad²⁰⁵.

El receptor DP está ampliamente distribuido en las vías respiratorias y en el músculo liso de los vasos sanguíneos, en las plaquetas, en el epitelio respiratorio y en el tejido nervioso²⁰⁵. La PGD₂ también activa el receptor CRTH₂ (previamente conocido como el receptor DP2), que se expresa en las células Th2, en los eosinófilos y en el músculo liso de las vías respiratorias²⁰⁶.

Del receptor EP se conocen cuatro subtipos diferentes: EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄²⁰⁷.

El receptor EP₁ está acoplado a una proteína G no identificada y media con la PGE₂ induciendo incremento intracelular de Ca²⁺. Presenta una expresión bastante restringida, se localizan en el músculo liso traqueal y en el pulmón²⁰⁵.

La expresión de los receptores EP₂ es la menos abundante de los receptores EP. A diferencia de los anteriores, se expresan en las vías respiratorias y en el músculo liso vascular, en las células epiteliales, y en las células inflamatorias tales como los mastocitos y los macrófagos alveolares y los nervios sensoriales²⁰⁸. Los receptores EP₃ se distribuyen en varios órganos y tejidos, incluyendo las células epiteliales de vías respiratorias y el músculo liso vascular. Existen cuatro isoformas acopladas a diferentes proteínas G aunque

la vía principal de señalización del receptor EP₃ implica la inhibición del adenilato ciclasa a través de acoplamiento G_{ai} con disminución del AMPc intracelular²⁰⁷. Por último los receptores EP₄ se han localizado en los macrófagos alveolares y en la musculatura lisa respiratoria²⁰⁹. Los receptores EP₂ y EP₄ median a través del incremento de la concentración del AMPc por el acoplamiento de G_{as}. Se ha sugerido que la musculatura lisa respiratoria expresa predominantemente receptores EP₂, probablemente junto con una pequeña población de receptores EP₃ u otros receptores sensibles a PGE₂.

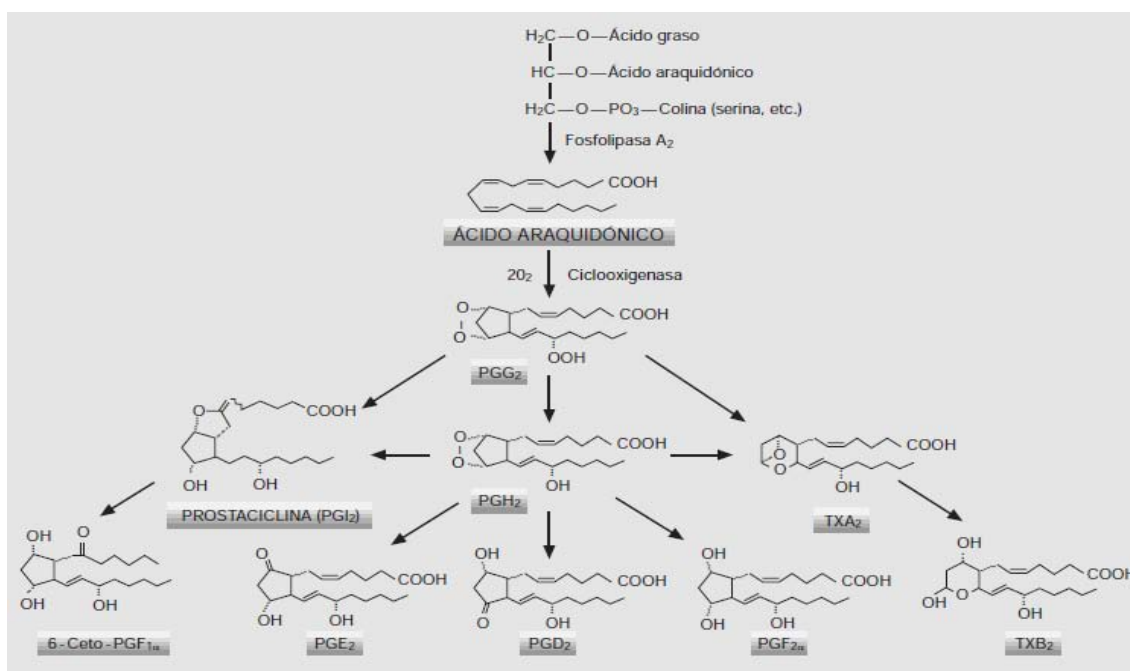
Los receptores FP se expresan en bajos niveles en el pulmón²⁰⁵. Los receptores IP se ubican principalmente en el músculo liso vascular y las plaquetas. El receptor TP humano existe en dos isoformas encadenadas, TP_α y TP_β respectivamente. Se hallan detectadas en las células del músculo liso de los bronquios, del músculo liso vascular, de las plaquetas y de los miofibroblastos^{205,209}.

El catabolismo de los prostanoides es rápido y activo. Una parte se realiza en el órgano dónde se produce su síntesis. El pulmón e hígado metabolizan la fracción que alcanza la circulación general. La catabolización pulmonar es muy rápida y un único paso basta para inactivar más del 90 % de una dosis exógena de PGE₁, PGE₂ o PGF_{2α}. Sin embargo, este metabolismo también depende de un proceso de captación activa y de algunos prostanoides. En particular la PGI₂, no son buenos sustratos para éste. En consecuencia, no es catabolizada en el pulmón sino que se hidroliza de forma espontánea en la sangre originando 6-keto-PGF_{1α}. Dos tipos de enzimas intervienen consecutivamente en la inactivación de los derivados de la ciclooxigenasa. Las primeras poseen una acción rápida y específica sobre las prostaglandinas,

siendo capaces de modificar grupos esenciales por oxidación en el C₁₅ o al reducir dobles enlaces. Las segundas, de acción más lenta y con actividad sobre la mayoría de los ácidos grasos, determinan una ω-oxidación y una β-oxidación de las cadenas laterales²⁰⁰.

Los prostanoides derivados del AA tienen dos enlaces dobles: PGG₂, PGH₂, PGI₂ y TXA₂. Son los más frecuentes. Mientras que los derivados del EPA tienen tres dobles enlaces (por ejemplo: PGG₃, PGH₃, PGI₃, TXA₃), los del GLA tienen únicamente un doble enlace PG₁, PGF₁, TXA₁.

Tabla 8. Biosíntesis de los prostanoides.



JV Esplugues. Mediadores de la inflamación II. Farmacología humana 2008. Editorial Masson.

2.2.1.2. Biosíntesis de los leucotrienos.

Al contrario que los prostanoides que presentan una amplia distribución, los leucotrienos se sintetizan predominantemente en células inflamatorias tales

como monocitos, macrófagos, mastocitos, eosinófilos y neutrófilos. Las lipoxigenasas constituyen una familia de enzimas citosólicas encargadas de oxidar (sin ciclar) los ácidos grasos poliénicos a la altura del carbono 5 (5-lipoxigenasa), del 12 (12-lipoxigenasa) o del 15 (15-lipoxigenasa), formando los correspondientes hidroperóxidos lipídicos: HPETE.

La ruta lineal se inicia con la 5-lipoxigenasa (5-LO) cuya expresión está estrechamente regulada y restringida principalmente a células del linaje mieloide. Utiliza una proteína activadora llamada FLAP (five lipoxygenase activation protein) para movilizarse desde el citoplasma a la membrana. La 5-LO introduce un oxígeno en el AA y se convierte en el hidroxiácido HPETE (ácido hidroperoxieicosatetraenoico). De forma espontánea se reduce, generando los 5-HETE (ácidos 5-hidroxiieicosatetraenoicos). La 5-LO actúa de nuevo, esta vez sobre el 5-HETE, para convertirlo en leucotrieno A₄ (LTA₄) compuesto con una semivida muy corta, que puede ser convertido a LTB₄ por la enzima leucotrieno-A hidrolasa.

Varias células usan la enzima leucotrieno C₄ sintetasa para conjugar el glutatión con el LTA₄ y producir LTC₄. Éste es transportado al exterior de la célula donde el grupo funcional del ácido aglutámico es extraído para generar LTD₄. Ciertas peptidasas cortan el LTD₄ para formar LTE₄. Entre las células que utilizan esta enzima se encuentran los macrófagos alveolares, los eosinófilos y los mastocitos. Los leucotrienos C₄, D₄, y E₄ también se conocen como *cysteinyl leucotrienos* (cysLTs). A pesar de que inicialmente se creía que la síntesis de LT se limitaba a los leucocitos, posteriormente se demostró que otras células no poseedoras de 5-LO pueden sintetizarlos y serán capaces de producir tanto CysLT y LTB₄²¹⁰. Este proceso se denomina *biosíntesis*

transcelular. Estas enzimas se localizan en la mayoría de los tejidos. De esta manera, otros tipos de células (tales como células epiteliales y fibroblastos), puede convertirse en una importante fuente de LTs durante una respuesta inflamatoria²¹¹.

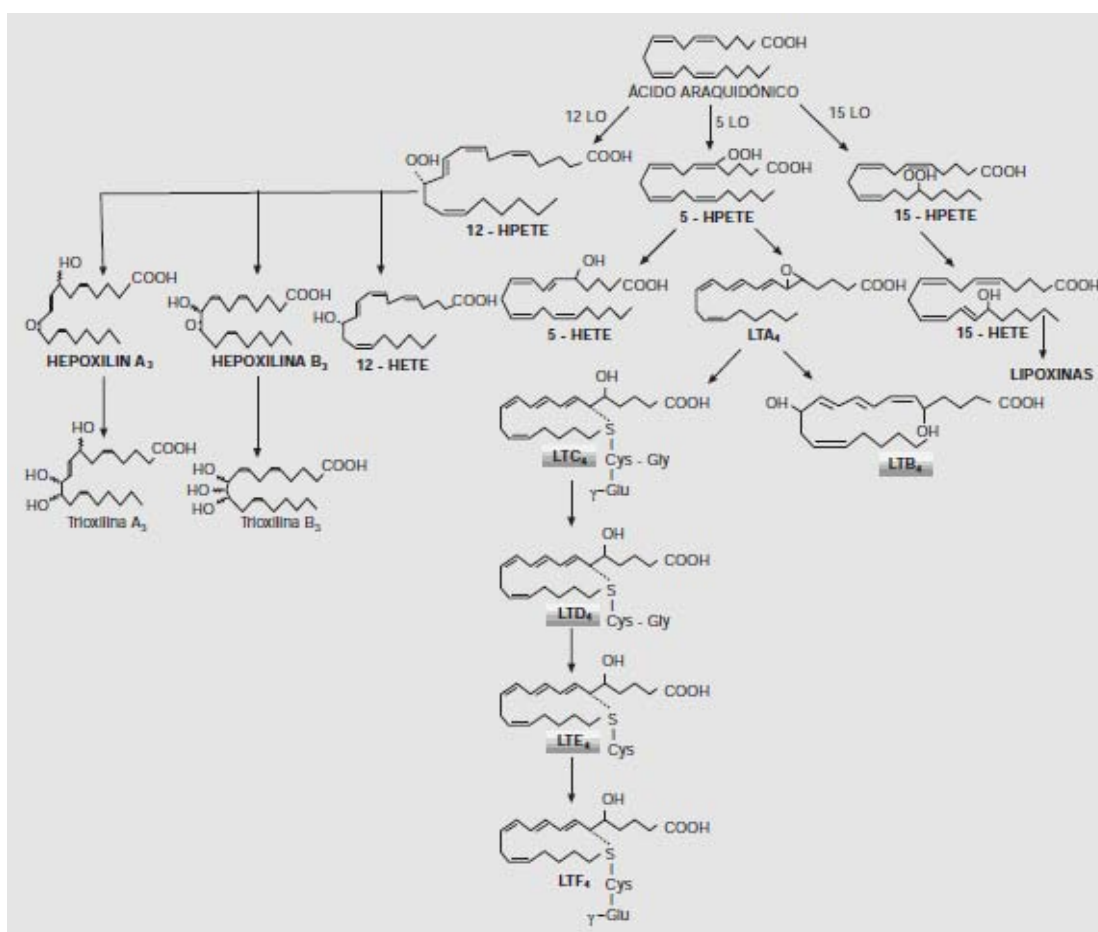
El control de la producción de los leucotrienos se realiza en múltiples niveles. Conviene recordar que la cPLA₂ modula la disponibilidad de AA que podrá ser usado como sustrato. La 5-LO puede ser activada por C₅, GM-CSF, factor del crecimiento transformador beta (TGFβ), IL-8, PAF, formil-metionil-leucil feinilalanina (FMLP), 12 HPETE y LTB₄. La expresión de la FLAP aumenta con la IL-3, GM-CSF, TNFα, vitamina D₃ y dexametasona²¹².

El efecto de los LT también está mediado por proteína G asociada a los receptores. El LTB₄ y los CysLT poseen receptores distintos. Los receptores para el LTB₄ son el BLT₁ y el BLT₂. El primero goza de una alta afinidad y se expresa principalmente en los leucocitos y en el pulmón. Su expresión puede ser alterada en respuesta a diversos estímulos inflamatorios. Puede provocar la adhesión y la migración quimiotáctica de los PMN²¹³. El segundo, el BLT₂ es de baja afinidad con una acción biológica menos conocida. Presenta una alta expresión en el bazo y más baja en la mayoría de los tejidos, incluido el pulmón que provoca la degranulación de los PMN²¹⁴. El BLT₁ se ha confirmado en la musculatura lisa respiratoria.

Respecto los receptores para los CysLT cabe decir que en el receptor CysLT1R actúan con alta afinidad el LTD₄ y con menor afinidad los LTC₄ y LTE₄, y que en el receptor CysLT2R actúan el LTC₄ y el LTD₄ presentando ambos una afinidad similar. Si bien parecen existir otros subtipos, no han podido ser correctamente caracterizados²¹⁵. En el pulmón el CysLT1R es

expresado en las células epiteliales bronquiales, en las células musculares lisas, en los macrófagos intersticiales, en la mucosa nasal y en el músculo liso respiratorio²¹⁶. Por su parte, el receptor CysLT2R se expresa en las células del músculo liso bronquial, en los macrófagos intersticiales y por último, el receptor CysLT3R descrito recientemente presenta una expresión muy baja o prácticamente ausente en el pulmón^{209,216,217}.

Tabla 9. Biosíntesis de los leucotrienos.



JV Espluges. Mediadores de la inflamación II. Farmacología humana 2008. Editorial Masson.

Respecto a su catabolismo el LTC₄ se destruye en el hígado, en el pulmón y en los riñones por doble vía convirtiéndose en LTE₄ o oxidado. El LTB₄ es excretado por la orina²⁰⁰.

Los leucotrienos derivados del AA (los más frecuentes) poseen cuatro dobles enlaces, mientras que los derivados del EPA tienen cinco. Huelga recordar que, aunque nosotros al explicar la biosíntesis de los eicosanoides nos hemos centrado en el AA, tanto el EPA como el GLA recurren a las mismas vías enzimáticas con la consiguiente competición y modulación. Ello es de crucial importancia siendo uno de los aspectos centrales de la presente tesis que, intentaremos desarrollar en capítulos posteriores.

2.3. Emulsiones lipídicas en el paciente crítico

No puede obviarse que la introducción de las emulsiones lipídicas en la nutrición parenteral (NP) representa un hito histórico en el soporte de los pacientes críticos. Se ha recorrido un largo camino desde aquellos infructuosos primeros pasos con emulsiones que pronto tuvieron que ser abandonadas habida cuenta de sus severos efectos adversos. El recorrido culmina en las modernas emulsiones lipídicas con propiedades que superan la mera nutrición proporcionando propiedades inmunomoduladoras.

La primera emulsión lipídica de la que se tiene constancia se realizó en el siglo XVII, cuando Courten y Sloane administraron aceite de oliva a perros con un resultado infausto. En humanos fue realizada por Hodder en 1.873 que administró leche de vaca a tres pacientes de los cuales sobrevivieron dos. En esta primera época ya se intuyó el impacto de la administración de grasas en el pulmón. Si bien entre los años 1.920 y 1.960 todavía se carece de técnicas

efectivas de infusión, se avanza considerablemente en la investigación y desarrollo de emulsiones lipídicas intravenosas. Esto ocurrió gracias a grupos pioneros como los de Meng, Geyer, Canham, Yamakawa, Nomura y Sato^{219,220}. La primera emulsión que se intentó comercializar fue de origen japonés. Data de finales de los años 20 y se denominó Yanol[®] 3%. Estaba compuesta por aceite de ricino y lecitina de huevo. Desgraciadamente tuvo que ser retirada por provocar convulsiones, fiebre y shock. Hasta principios de los años 60 todas las emulsiones lipídicas estudiadas causaban graves efectos adversos cuando se administraban a ciertas dosis. A principios de la década de 1.960 se comercializó la primera emulsión lipídica, Lipomul[®] en EEUU e Infonutrol[®] en Europa. Ésta se componía de aceite de algodón, de lecitina de soja como emulgente y de poloxamer-188 (polímero polioxietileno-polioxipropileno). Fue retirada en 1964 por su toxicidad, (escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, daño hepático, sangrado y anemia hemolítica)²²⁰. Por fin, la primera emulsión segura fue desarrollada por el sueco Wretlind en 1.961, denominada Intralipid[®]. Su composición combinaba aceite de soja (AS) y lecitina de huevo como emulgente. Gracias a esta emulsión lipídica se generalizó su uso clínico. Esta primera fase pionera concluye con la infusión de las emulsiones lipídicas junto con la glucosa y aminoácidos gracias a los franceses del grupo de Solassol²¹⁹⁻²²¹.

Estas primeras emulsiones lipídicas basadas en AS, en las que predominan los triglicéridos de cadena larga (LCT) muy ricos en AGPI n-6 (LA) y en mucha menor medida AGPI n-3 (LNA), garantizaban un aporte de ácidos grasos esenciales y la administración de un componente calórico exento de hidratos de carbono. Sin embargo, en la década de 1.970 aparecieron estudios

experimentales que apuntaban que las emulsiones lipídicas basadas en AS ricas en AGPI n-6 parecían afectar negativamente al sistema inmune y la función celular^{222,223}. Además, se vio que elevadas velocidades de perfusión también podían ser perjudiciales con la aparición de SDRA, coagulopatía, alteraciones hepáticas, deterioro del sistema retículoendotelial como consecuencia de la sobredosificación, hipercolesterolemia por el exceso de liposomas e hipertriglicemia²²⁴. Tanto la mejor comprensión de los efectos sobre la inmunidad como la respuesta inflamatoria y las funciones biomoleculares de los lípidos impulsaron la creación de nuevas emulsiones lipídicas con una composición muy diferente de las pioneros basadas en AS.

2.3.1. Emulsiones de primera generación.

Éstas fueron las primeras emulsiones lipídicas comercializadas basadas en AS o en cártamo. El producto más representativo de esta familia es el Intralipid[®], introducido en España en 1.966 y desde entonces ha sido el “*gold standart*” de las emulsiones lipídicas en la que se comparan las siguientes generaciones. Pese al paso de casi un lustro, siguen teniendo un uso generalizado en nuestro medio. Contienen un 100% de AS. Fueron diseñadas inicialmente para evitar el déficit de ácidos grasos esenciales (AGE) y para proporcionar un correcto aporte de energía^{221,225}. En su composición predominan LCT, en especial LA (un 53%), y una escasa proporción de LNA (8%), con una relación n-6/n-3 de 7/1. Como afirmamos previamente, el LA, a través del AA, es crucial para la síntesis de mediadores lipídicos con una enorme actividad pro-inflamatoria. También presenta importantes efectos sobre el sistema inmune, función hepática y pulmonar con el consiguiente compromiso en el intercambio de

gases²²⁵⁻²²⁸. Evidentemente, un mejor conocimiento fisiopatológico de la inflamación y toda la observación acumulada, provocaron la proliferación de multitud de trabajos en la década de los 80' y de los 90' a fin de valorar su impacto en los pacientes.

Las emulsiones lipídicas formadas por triglicéridos contienen fosfolípidos derivados de la yema de huevo utilizados como emulsionantes y glicina para conseguir la isotonicidad con el plasma. Estas partículas exógenas de grasas han sido diseñadas a imagen de los quilomicrones endógenos. Si bien las medidas de las gotas son similares a la de los quilomicrones (de 0,4 a 1 μ) hay importantes diferencias en la composición de ambas partículas. El contenido de fosfolípidos es más elevado en las partículas exógenas. No contienen apoproteínas ni colesterol esterificado. Tienen muy poco colesterol libre y el patrón de ácidos grasos también es diferente entre las partículas de las emulsiones y los quilomicrones²²⁹.

Se comercializan en diferentes concentraciones (10%, 20% y 30%) conteniendo la misma cantidad de fosfolípidos como emulgente por volumen, independientemente de la concentración. En consecuencia, las fórmulas al 10% contienen una relación triglicéridos/fosfolípidos (TG/FL) muy elevada (0,12), al 20% 0,06, y al 30% de 0,004 (esta última similar a la de los quilomicrones). El aumento de relación TG/FL existente en los preparados al 10 y 20% condiciona alteraciones de las lipoproteínas e hiperlipemia que se agravan en situaciones de estrés donde se reduce la actividad de la lipoproteín-lipasa por el efecto inhibitor del TNF α ²³⁰. Las emulsiones de LCT al 30% inducen menos alteraciones en el metabolismo lipídico que al 20% en pacientes críticos (sepsis y trauma)^{228,231}.

Por otra parte, las emulsiones lipídicas basadas en el AS, con alto contenido en AGPI n-6, se han asociado a una mayor toxicidad hepática. Se cree que los fitosteroles que se encuentran en el AS tienen un efecto perjudicial sobre la función hepática cuando su tratamiento es prolongado. Conducirían a una acumulación de fitosterol en las membranas celulares y las lipoproteínas del plasma. Esto se ha asociado a colestasis en el caso de niños que reciben NP de forma prolongada²³². Existen estudios en modelos animales que apuntan a que el α -tocoferol podría tener un cierto carácter protector ante el daño hepático por fitosterol. Pero, aun, no ha podido ser confirmado en humanos²³³. Además, las emulsiones lipídicas ricas en AS tienen una cantidad limitada de α -tocoferol, El uso prolongado de estos productos puede conducir a un agotamiento de las defensas antioxidantes debido a la reducción de las concentraciones de α -tocoferol en las lipoproteínas²³⁴.

2.3.1.1. Papel de las emulsiones lipídicas de primera generación sobre el sistema inmune.

Un problema ampliamente estudiado es el impacto de la emulsiones lipídicas con LCT ricas AGPI n-6 sobre la síntesis de mediadores lipídicos derivados del AA. Este podría tener un efecto altamente desfavorable sobre la respuesta inmune. Se han descrito múltiples alteraciones sobre el sistema inmune de estas emulsiones lipídicas. Podría provocar una grave la afectación de la función del monocito/macrófago (quimiotaxis, fagocitosis, producción de NO y citoquinas como TNF α), de los neutrófilos (fagocitosis), de los linfocitos (inmunidad celular y humoral), además de deteriorar el sistema retículoendotelial. La mayoría de los estudios han sido realizados *in vitro* y en

animales²³⁵. Otros estudios rechazan estos efectos negativos sobre la respuesta inmune^{236,237}. Estudios realizados en pacientes quirúrgicos²³⁸ y pediátricos²³⁹ no mostraron ninguna repercusión sobre la inmunidad incluyendo niveles circulantes de citoquinas pro/antiinflamatorias cuando se infundía LCT en la NPT durante 5 días^{239,240}. El efecto depresor de los LCT sobre la respuesta celular parece ser más evidente en pacientes con mayor nivel de agresión²⁴¹.

Bajo la aparente tabla de salvación al administrar LCT, se ha detectado un aumento de las complicaciones infecciosas que han corroborado estudios realizados en una población de neonatos²⁴² y en pacientes traumáticos²⁴³.

El debate sobre el uso de los lípidos como fuente de energía en la NP fue impulsado después de un metanálisis publicado en 1.998 que encontró mayores complicaciones en los pacientes quirúrgicos y críticos que recibían NP con grasa en comparación con aquellos que recibieron la NP sin grasas²⁴⁴. Un posterior metaanálisis²⁴⁵ evaluó el impacto sobre la función inmune de LCT frente a otros esquemas de tratamiento [glucosa, LCT, MCT/LCT, aceite de pescado (AP)] sin hallar efectos significativos de ninguna solución lipídica sobre los parámetros inmunológicos o en las variables clínicas (mortalidad, estancia en UCI y hospitalaria). Los autores de este estudio concluyen que los resultados no corroboran que las emulsiones con LCT sean nocivas desde el punto de vista inmunológico o provoquen a una peor evolución clínica. Encontraron severas dificultades para analizar los estudios al incluir poblaciones muy heterogéneas, tamaño muestral claramente insuficiente e importantes lagunas metodológicas. A pesar de estas dudas, parece que tanto desde el punto de vista fisiopatológico (en especial su papel sobre la síntesis

de mediadores lipídicos), estudios en modelos animales y en humanos de calidad discutible, estas emulsiones lipídicas serían poco recomendables en pacientes con un alto estrés como son los pacientes críticos y con SDRA. En este último caso nos detendremos posteriormente.

2.3.2. Emulsiones lipídicas de segunda generación.

En un intento de minimizar los potenciales efectos desfavorables del aporte de emulsiones lipídicas ricas en LCT con alto contenido en AGPI n-6 se han diseñado diferentes estrategias²²⁵.

2.3.2.1. Emulsiones lipídicas basadas en mezclas de triglicéridos de cadena larga y triglicéridos de cadena media (LCT/MCT).

Disponibles desde 1.984, estas emulsiones son una mezcla física de LCT/MCT. Se componen de una mezcla al 50% de AS y 50% de aceite de coco o de palma que contienen una altísima proporción de MCT²⁴⁶. El hecho de disminuir el aporte de AGPI n-6 (estas emulsiones poseen 26% de LA) y sustituirlo por MCT (ácidos grasos entre 6 y 12 carbonos) le confiere unas teóricas ventajas respecto a las anteriores emulsiones lipídicas.

Los MCT son unas 100 veces más solubles que los LCT permitiendo un transporte celular parcialmente independiente de las proteínas transportadoras²⁴⁷. Su metabolización es independiente de la carnitina al oxidarse fácilmente, con una incorporación rápida a la mitocondria Puede llegar a usarse de forma mucho más rápida en los tejidos que los LCT, con un aclaramiento plasmático rápido (50-80% más rápido que las emulsiones ricas

en AS) y sin acumulación hepática ni almacenamiento en forma de triglicéridos²⁴⁸.

Al ser ácidos grasos saturados son poco susceptibles a la peroxidación lipídica. No participan en la síntesis de eicosanoides y, por ende, se consideran neutros desde el punto de vista inmunológico, con un menor impacto sobre el sistema retículoendotelial y la respuesta inflamatoria sistémica^{249,250}. En diversos estudios animales con modelos de agresión (quemaduras y sepsis), mostraron menor afectación del sistema fagocítico. Además de una considerable mejoraría de la función leucocitaria y del sistema retículoendotelial al compararlas con las emulsiones LCT. Sin embargo, a pesar de esta supuesta neutralidad inmunológica, existen estudios que perciben cambios en la función leucocitaria: incrementa la neutrofil B-2 integrin (molécula de adhesión, expresión y degranulación) y podría disminuir la capacidad de los neutrófilos para eliminar *Cándida albicans* de las emulsiones con LCT/MCT comparado con LCT^{251,252}. En estudios *in vitro* podría aumentar la producción de radicales de oxígeno y alterar la función fagocitaria, (hecho no demostrado en estudios *in vivo*)²⁴⁶. En humanos, el uso clínico de MCT/LCT tuvo efectos positivos mediante el mantenimiento e incluso la mejoría de la función leucocitaria y la función del sistema retículoendotelial^{249,253-260}.

Otro inconveniente es que los MCT tienen un efecto inhibitor sobre la oxidación de LCT cuando se administran conjuntamente, pudiendo provocar cetosis, en especial, en pacientes diabéticos y acidóticos. Este fenómeno solamente se observa si se administran en dosis elevadas²⁴⁸. Además, otro inconveniente es que a pesar de cambiar la composición de la emulsión la ratio n-6/n-3 resulta similar a las de emulsiones con LCT.

A pesar de los controvertidos resultados experimentales, los estudios clínicos parecen demostrar correcto perfil de seguridad en diferentes escenarios testados como son en pacientes quirúrgicos (tanto en adultos como en niños)²⁵³⁻²⁵⁶, en patología y trasplante hepáticos²⁵⁸, en pacientes críticos^{259,260} y en sepsis^{251,261}. En pacientes quirúrgicos sépticos presentaron una mejoría de los parámetros nutricionales en el grupo tratado con LCT/MCT respecto a los tratados con LCT sin evidenciar otras diferencias significativas. Los autores lo atribuyeron a la oxidación más rápida de los MCT²⁶². En pacientes postquirúrgicos con malnutrición grave en comparación con LCT, los tratados con LCT/MCT presentaron menor incidencia de abscesos abdominales, tasa de infecciones, pérdida de peso, con una mejoría en el balance nitrogenado y tolerancia hepática²⁵³. Estos resultados parcialmente favorables no siempre se perciben de forma homogénea. Otros estudios no obtienen mejores resultados en los parámetros nutricionales en una población de pacientes críticos²⁶³.

Otra forma de presentación de las emulsiones lipídicas LCT/MCT es mediante fórmulas estructuradas. Son emulsiones compuestas por lípidos sintéticos obtenidos a través de la hidrólisis de aceite de soja y aceite de coco y reesterificación posterior, al azar. La proporción es equivalente a aceite de soja 64% y aceite de coco 34% en peso. El resultado es una grasa que contiene ácidos grasos LCT y MCT en el mismo esqueleto de glicerol y en una proporción resultante equimolecular²⁶⁴.

Encontramos trabajos que parecen distinguir un aclaramiento plasmático superior, probablemente una metabolización más rápida y una mejoría de balance nitrogenado respecto a la mezcla física de aceite de soja y MCT o basadas en AS^{246,265,266}. Todos estos hallazgos no han podido ser

corroborados en un posterior metaanálisis²⁶⁷. Fueron seguras y bien toleradas por los pacientes críticos²⁶⁸ y quirúrgicos^{265,266,269}, mejoraron el balance nitrogenado y los parámetros analíticos en relación a mezclas físicas^{265,266,268,269}. En estudios con reducido número de pacientes, se ha constatado que su uso aumenta el glicerol plasmático y los cuerpos cetónicos. Las alteraciones hepáticas y del sistema inmunitario podrían ser menores que las de las emulsiones de mezcla física o de soja^{266,267}.

Por tanto, muy a pesar de sus teóricas ventajas, de un perfil favorable de seguridad y de la recuperación de los parámetros nutricionales, las emulsiones lipídicas LCT/MCT no han tenido un nítido impacto sobre el desenlace clínico ni la mortalidad. Posiblemente el simple hecho de disminuir el aporte global de LCT ricos en AGPI n-6 y sustituirlo por elementos aparentemente neutros como son los MCT, no consigue un claro impacto sobre la inmunomodulación.

2.3.2.2. Emulsiones basadas en aceite de oliva (EBAO).

Otra estrategia usada para minimizar el aporte de LCT ricos en AGPI n-6 fue modificar la formulación con el aporte de aceite de oliva (80%) completando el aporte de ácidos grasos esenciales con AS (20%), en una proporción 4-1. El ácido oleico es un AGMI n-9 que teóricamente le confiere una serie de ventajas. Ofrece resistencia a la peroxidación lipídica y, al no servir de sustrato en la síntesis de mediadores lipídicos, presentaría un efecto neutral sobre el sistema inmune^{247,270,271}. Algunos componentes fenólicos y altas dosis de vitamina E contenidos en el aceite de oliva podrían aportar otras ventajas como antioxidantes y antiinflamatorios²⁷².

Estas emulsiones lipídicas gozan de un perfil prácticamente igual al aceite de oliva de la dieta mediterránea, a saber, un 15% de AGS, un 65% de AGMI y un 20% de AGPI. Se encuentran balanceadas con un 17,5% de AGPI n-6 y un 2,5% de AGPI n-3 por lo que resultaría equilibrado para la síntesis de eicosanoides con una ratio n-6/n-3 de 9,1.

Su aclaramiento plasmático se ralentiza aproximadamente un 20% respecto de las emulsiones de AS en dosis cercanas al máximo metabólico. No obstante, en estudios en condiciones clínicas con dosis similares a las habituales no se perciben diferencias aparentes en este parámetro^{272,273}.

En una extensa revisión de la literatura, los autores afirman que las EBAO son seguras, bien toleradas y ofrecen ventajas en la función hepática de pacientes quemados²⁷². También son óptimamente toleradas en pacientes con NP domiciliaria²⁷⁴. En un estudio observacional retrospectivo que comparaba AS vs ABAO, no se detectaron diferencias en las tasas de infección, reactantes de fase aguda ni tampoco en los diferentes desenlaces clínicos. Tanto el pico de leucotrienos como el fibrinógeno al final del estudio fueron mayores en el grupo tratado con EBAO⁸².

Por su parte, García de Lorenzo et al compararon en un estudio prospectivo, randomizado y controlado, en pacientes quemados, dos regímenes LCT/MCT vs EBAO. En los reactantes de fase aguda no observaron diferencias. Los parámetros de funcionalismo hepático fueron mejor preservados en los tratados con EBAO²⁷⁵.

Por otra parte, Siqueira et al²⁷⁶, en una población de adultos sanos, compararon los efectos vasculares, metabólicos e inflamatorios de diferentes regímenes de NP (Intralipid®, EBAO, NP sin lípidos y solución salina) durante

24 h. En el grupo Intralipid[®] se observó un aumento de la presión sistólica y una disminución del flujo de la arteria braquial. La TA no varió en el resto de grupos. No observaron otros cambios metabólicos. Los autores concluyen que el AS, y no los otros regímenes, provocan alteraciones en la presión arterial y la función endotelial. Este dato podría tener importantes repercusiones en los pacientes críticos.

El mismo grupo de investigadores estudiaron 100 pacientes críticos administrando Intralipid[®] vs EBAO. Los autores describieron tasas similares de complicaciones infecciosas y no infecciosas. No hubo diferencias en el control glicémico, ni en marcadores de estrés oxidativo ni inflamatorios, ni siquiera en la función inmune en adultos críticamente enfermos²⁷⁷.

Wirtitsch et al en un metanálisis evaluaron el impacto de diferentes regímenes de emulsiones lipídicas sobre la inmunidad. Al analizar los dos únicos estudios evaluados con emulsiones lipídicas en EBAO, no se ha podido detectar ningún efecto sobre estancia ni mortalidad²⁴⁵.

No se conocen estudios que analicen el impacto de las EBAO en pacientes con SDRA o shock séptico.

Igual que en la estrategia anterior (LCT/MCT), únicamente consigue una reducción significativa del aporte de LCT rico en AGPI n-6 a expensas de sustituirlos por otros teóricamente más inocuos. Tras este breve recorrido podemos concluir que estas estrategias siguen sin poder contrarrestar todos los potenciales efectos adversos derivados de la administración de AGPI n-6. Tampoco conseguir un marcado efecto inmunomodulador.

2.3.3. Emulsiones lipídicas de tercera generación: emulsiones lipídicas enriquecidas con AGPI n-3.

En un intento de ir más allá de la simple reducción neta en el suministro de LCT ricos en AGPI n-6, se desarrollaron emulsiones lipídicas con AGPI n-3 de cadena larga derivadas del AP que añaden importantes ventajas fisiopatológicas. Esto será objeto de un profundo análisis más adelante. Se desarrollaron a fin de modular la respuesta inflamatoria. Por tanto, se busca, además de aportar una fuente de energía y ácidos grasos esenciales, alcanzar un potencial efecto farmaconutriente²⁷⁸.

Al analizar el impacto de las emulsiones lipídicas ricas en AGPI n-3, el primer gran escollo que nos encontramos es la enorme heterogeneidad en la forma de administración. A veces se administra el AP como suplemento a la NP normal, otros estudios aportan únicamente AGPI n-3. Otros, por su parte, de forma balanceada, habitualmente con LCT/MCT/AGPI n-3 tanto en formas mezcladas simples como en forma de estructurados. Otro problema insalvable es la disparidad de dosis y el aporte de otras sustancias en las dietas que pueden crear confusión (como antioxidantes) a la hora de analizar el potencial impacto beneficioso de los AGPI n-3, este último factor jugará un papel relevante en los estudios que analizan el efecto de los AGPI en el SDRA como veremos más adelante.

En nuestro medio disponemos de tres tipos de emulsiones lipídicas ricas en AGPI n-3 basadas en tres estrategias:

- Emulsiones lipídicas puras de aceite de pescado con una composición casi exclusiva de EPA y DHA. Generalmente se administran con otros lípidos de forma separada pero también se podrían dar como único aporte de lípidos.

- Emulsiones lipídicas basadas en AS/MCT/AP (LCT/MCT/AGPI n-3) - emulsiones MSF (Lipoplus[®]). Se basan en emulsiones de segunda generación que sustituyen una parte del AS por AP con una concentración final de 40%/50/10%, una ratio n-6/n-3 2,7/1 y 190 mg/L de α -tocoferol. Ésta es la emulsión que hemos usado como objeto de estudio en nuestra tesis.
- Emulsiones lipídicas basadas en AS/MCT/AO/AP - emulsiones SMOF (SMOFlipid[®]). Esta mezcla es una mezcla física de aceites de soja, MCT, oliva y pescado en una proporción del 30%/30%/25%/15% respectivamente. Con una ratio n-6/n-3 2,5/1. Con un aporte de α -tocoferol de 200 mg/L. Se diseñó buscando una proporción aparentemente ideal la composición de los lípidos.

Los AGPI n-3 administrados por vía oral pueden tardar semanas en modificar la composición de la membrana celular. Sin olvidar que un alto porcentaje de pacientes críticos no toleran la vía digestiva. La posibilidad de administrarlos de forma endovenosa permitiría el paso rápido a la célula favoreciendo así su efecto biológico. También minimizaría las pérdidas digestivas. Al administrarse por vía parenteral, se incorporan rápidamente a las membranas celulares de las células del sistema inmune, principalmente neutrófilos, linfocitos, monocitos y macrófagos siendo detectables ya a las 3 h de la infusión intravenosa^{279,280}.

Debido al aumento de dobles enlaces en su cadena de carbono, los AGPI n-3 son más susceptibles a la peroxidación lipídica que los AGPI n-6. Sin embargo, el riesgo oxidativo para las emulsiones lipídicas con AP es eficazmente contrarrestado por el enriquecimiento con α -tocoferol²⁸¹.

2.3.3.1. Efectos biológicos de los AGPI n-3.

Se ha constatado que los AGPI n-3 derivados del AP presentan variados efectos especialmente sobre la respuesta inflamatoria:

2.3.3.1.1. AGPI n-3 y quimiotaxis de los leucocitos.

Entre los factores quimiotácticos de los leucocitos destacan los leucotrienos derivados del AA como el LTB₄. La suplementación con AP disminuye la quimiotaxis de los neutrófilos y monocitos hacia los quimioatrayentes como péptidos de bacterianas, el LTB₄ y el suero humano²⁸². Esta inhibición se produciría con dosis de EPA y DHA sobre 1,3 g/d. Se desarrolla por mecanismos poco claros en relación con la reducción de expresión o el antagonismo de los receptores quimioatrayentes²⁸³.

2.3.3.1.2. AGPI n-3 y expresión de células de adhesión e interacción con el endotelio.

Las moléculas de adhesión son proteínas localizadas en la superficie de la membrana celular. Están implicadas en la unión con otras células o con la matriz extracelular y son cruciales en la interacción entre los leucocitos y el endotelio vascular para ir al foco de inflamación. En modelos celulares y en estudios animales demostraron una disminución de la expresión de ciertas moléculas de adhesión en monocitos, macrófagos, linfocitos y células endoteliales tras la exposición a EPA y DHA^{284,285}. En humanos, la

suplementación con diferentes dosis entre 1,5-1,8 g/d dio lugar a una menor expresión de ICAM-1 y VCAM^{284,286}.

2.3.3.1.3. AGPI n3 y cannabinoides.

Los endocannabinoides son eicosanoides complejos que se producen por la acción de otras fosfolipasas. El AA contiene dos principales endocannabinoides: etanolamida araquidonoil (AEA) (también conocida como la anandamida) y el 2-araquidonil glicerol (2-AG). Ambos tienen propiedades antiinflamatorias. El aumento de EPA y DHA conlleva una disminución de AEA y del 2-AG y la sustitución por endocannabinoides con EPA o DHA en su estructura (docosahexaenoil etanolamida y eicosapentaenoil etanolamida) igual que ocurre con los eicosanoides. Se considera que las etanolamidas tienen marcadas propiedades anti-inflamatorias en los sistemas de cultivo de células^{287,288}. Algunos estudios mostraron una disminución de IL-6 y de la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1) en adipocitos estimulados por LPS²⁸⁷. La etanolamida docosahexaenoil sería un potente inhibidor de la producción de NO y de MCP-1 por los macrófagos estimulados por LPS. Estos efectos ocurren a nivel de expresión génica en la expresión de MCP-1 y NO sintasa²⁸⁸.

2.3.3.1.4. AGPI n-3 y citoquinas inflamatorias.

Diversos estudios han mostrado que el EPA y DHA puede inhibir la producción de IL-6 y IL-8, en células endoteliales humanas estimuladas por LPS, y también el TNF α en monocitos estimulados. Estos hallazgos han sido confirmados tanto

en modelos animales como en estudios con humanos. Algunos de los estudios negativos se han atribuido a un aporte insuficiente (<2 g de EPA + DHA/día)^{289,290}. Estos hallazgos en la modulación de la síntesis de citoquinas por los AGPI n-3 también ha sido demostrado en pacientes críticos tratados con emulsiones lipídicas parenterales²⁹¹⁻²⁹³.

2.3.3.1.5. AGPI n-3 y reactividad de Linfocitos T.

En estudios con modelos celulares, el EPA y DHA son capaces de inhibir la proliferación de células T y la producción de IL-2. Estudios animales con altos aportes de AP han confirmado estos resultados²⁹⁴. En humanos algunos estudios podrían sugerir esta inhibición de linfocitos T y la IL-2. Un motivo que explicaría los escasos resultados en estos estudios sería el aporte insuficiente de EPA y DHA, pero que no justifica toda la inconsistencia²⁹⁵.

2.3.3.2. Bases biológicas de los AGPI n-3.

Se supone que todos los fenómenos enunciados anteriormente serían secundarios al efecto de los AGPI n-3 derivados del AP sobre: (Chapkin 09)

- Alteración en el metabolismo de los eicosanoides.
- Alteración de las balsas lipídicas de las membranas celulares.
- Inhibición en la activación de receptores nucleares (especialmente el NK-κB) que modulan la producción de los mediadores inflamatorios.
- Metabolismo de las resolvinas y protectivas²⁹⁶.

2.3.3.2.1. Acción sobre el metabolismo de los eicosanoides.

Como ya apuntamos en apartados anteriores, los AG forman parte de la membrana celular y serán el sustrato para la producción de mediadores lipídicos, en especial de los eicosanoides. Los AGI que se incorporan a la membrana incluyen EPA, DHA, AA y AO. Los fosfolípidos de las membranas de los leucocitos están compuestos por un 30 % de AGPI, predominando el AA y existiendo un pequeño porcentaje de AGPI n-3 por las características de nuestra dieta.

Durante la activación de la cascada de la inflamación se pueden movilizar entre un 25 y un 40% del contenido lipídico de la membrana para producir AA libre. Éste es el sustrato de eicosanoides con propiedades proinflamatorias como son los LT de la serie 4 y PG y Tx de la serie 2²⁹⁷ (aunque alguno de sus derivados como la PGE₂ podría tener un efecto dual anti/proinflamatorio y otros como el lipoxin A4 un efecto antiinflamatorio).

Los AGPI n-3 modifican el metabolismo de los eicosanoides por varios mecanismos. El aumento del aporte de EPA y DHA provocará su mayor incorporación en las membranas de las celulares inflamatorias. Sustituirán al AA en los fosfolípidos de membrana, disminuyendo la concentración AA, y por consiguiente, la síntesis de mediadores lipídicos derivados del AA proinflamatorios al restringirse el sustrato²⁹⁸. Estos datos han sido demostrados tanto en modelos experimentales como en personas sanas^{282,299,300} y en pacientes críticos mediante emulsiones lipídicas con AGPI n-3³⁰¹⁻³⁰³. Esta modulación en la síntesis de eicosanoides podría ser dosis dependiente respuesta (>1,35 y 2,7 g de EPA por día en modelos de adultos sanos)³⁰⁴.

EL EPA es un sustrato para la COX y la lipoxigenasa. Pero los eicosanoides resultantes presentan una estructura diferente a los derivados AA con una potencia proinflamatoria radicalmente disminuida (por ejemplo PGE₃ en lugar de PGE₂ y LTB₅ en lugar de LTB₄). Una razón que justifica esta potencia biológica reducida es que los receptores de eicosanoides tienen típicamente una menor afinidad hacia el mediador derivado de EPA que hacia el del AA, por ejemplo, la PGE₃ tiene una potencia entre un 50 y un 80% menor en comparación con PGE₂ hacia los receptores EP₁, EP₂, EP₃ y EP₄. Una excepción sería la mayor apetencia del receptor DP₁ hacia la PGD₃ que a la PGD₂. Esto explicaría como la PGD₃ puede prevenir la acción de la PGD₂. Así, los resultados del aporte de EPA son una menor producción de eicosanoides potentes a partir del AA y el aumento de la producción de eicosanoides biológicamente poco activos³⁰⁵.

El LTB₅ derivado del EPA es de 10 a 100 veces menos quimioatrayente que el LTB₄³⁰⁶. Al comparar las PGE₂ y PGE₃ sobre la producción de citoquinas en líneas celulares la PGE₃ induce a una menor expresión génica de COX-2 y una menor producción de IL-6.

Esta sustitución del AA por el EPA y sus consiguientes alteraciones en la síntesis de eicosanoides puede provocar una disminución entre el 40 y el 70% de los eicosanoides de las células inmunes^{282,307}.

2.3.3.2.2. Modificación de las características de la membrana y de las balsas lipídicas de las membranas celulares.

La incorporación a la membrana de los AGPI n-3 puede afectar a la fluidez de las mismas, que a su vez influye en las enzimas unidas a membranas,

receptores, transportadores y uniones de membrana, así como a los sistemas de segundos mensajeros basados en los lípidos³⁰⁸.

Las balsas de lípidos (Lipid rafts) son microdominios moleculares situados en la membrana plasmática que consisten en asociaciones estables entre los esfingolípidos y el colesterol³⁰⁹. Por ello, estos grupos forman una fase lipídica más densa que los glicerofosfolípidos, con menor fluidez que su entorno. Así constituyen zonas especiales de la membrana plasmática que funcionan como "balsas" flotando entre el conjunto de los demás lípidos. Son ricas en receptores y proteínas de señalización. Su alteración provocaría a la vez la alteración de los receptores y las proteínas que contiene y, en consecuencia, de la señalización celular. Serían potencialmente modificables por la dieta con AGPI n-3 de cadena larga. Parece que los AGPI no se incorporan a las balsas por su baja afinidad al colesterol. Sin embargo, se incorporan en regiones *nonraft* y parece influir en la formación de balsa y la función de fuera de las balsas. Los estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que el DHA modula la estructura y composición de las balsas lipídicas en células inmunes, especialmente células T. Se especula que la alteración de la señalización de los *toll-like receptors* y toda su ulterior respuesta, se realizaría a este nivel, desplazando proteínas de señalización claves y alterando el tráfico intracelular de proteínas³⁰⁹. Además, el EPA y el DHA podrían afectar la función endotelial a través de mecanismos de participación de las balsas³¹⁰.

Por lo tanto, los cambios en la composición de la membrana de fosfolípidos de ácidos grasos pueden influir en la función de las células a través de alteraciones en las propiedades físicas de la membrana tales como el orden de membrana y la estructura de la balsa. Efectos sobre las vías de señalización

celular que conducen a la alteración de la actividad de factores de transcripción y los cambios en la expresión génica y alteraciones en el patrón de mediadores lipídicos producidos, con los diferentes mediadores que tienen diferentes actividades y potencias biológicas.

2.3.3.2.3. Acción de los AGPI n-3 sobre receptores.

2.3.3.2.3.1. Interacción con el factor kappa B (NF κ B).

El *factor nuclear kappa B (NF κ B)* es uno de los factores de transcripción más importantes que intervienen en la respuesta inflamatoria. Es el principal factor de transcripción implicado en la regulación positiva de los genes que codifican citoquinas inflamatorias, moléculas de adhesión y la COX-2³¹¹.

El NF κ B inactivado se localiza en el citosol en forma de trímero. Es activado mediante la cascada de señalización desencadenada por estímulos inflamatorios extracelulares como el LPS, algunas citoquinas, rayos UVA etc. Implica la fosforilación de una subunidad inhibitoria (subunidad inhibidora de NF κ B (I κ B), disociándose posteriormente y permitiendo la translocación del dímero NF κ B restante al núcleo³¹².

Los AGPI disminuyen la expresión de moléculas de adhesión y la producción de citoquinas inflamatorias y de metabolitos de la COX-2. Un mecanismo común para explicar estos efectos sería un impacto en el sistema NF κ B. De hecho, el EPA o DHA disminuyó la activación de NF κ B inducida por LPS en monocitos humanos y ello se asoció con una disminución de la fosforilación de

I κ B³¹³. Del mismo modo, el EPA y DHA redujo la activación del NF κ B y la producción de TNF α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, COX-2 y NO sintasa en respuesta al LPS en macrófagos cultivados, monocitos, células endoteliales y células dendríticas, efecto en el que participa la disminución en la fosforilación de I κ B³¹⁴⁻³¹⁶. Estas observaciones sugieren un efecto general de AGPI n-3 en la expresión de genes inflamatorios a través de la inhibición de la activación del factor de transcripción NF κ B en respuesta a estímulos inflamatorios exógenos³¹⁵.

2.3.3.2.3.2. Relacionados con PPAR.

El *receptor activado proliferador de peroxisomas (PPAR- γ)* es un factor de transcripción que se piensa que tiene una función anti-inflamatoria. Actúa formando un heterodímero con el receptor X-retinoico con el ligando ácido cis-9-retinoico PPAR activados por la unión no covalente de diferentes ligandos que incluyen AGPI n-3 y diversos mediadores de eicosanoides; (PPAR γ es particularmente activado por PGJ₂; en contraste, PPAR α es activado por LTB₄)³¹⁷.

La regulación positiva del PPAR- γ es un objetivo probable para controlar la inflamación. Regula directamente la expresión de genes inflamatorios. También interfiere en la translocación de NF- κ B al núcleo³¹⁸. El PPAR- γ puede ser activado por los AGPI n-3 y en las células inflamatorias. El DHA induce PPAR- γ y una serie de genes del receptor PPAR- γ . Con todo, estos efectos están

asociados a la disminución en la producción de las citoquinas inflamatorias TNF α e IL-6 tras la estimulación con LPS. Así, la activación de PPAR- γ puede ser uno de los mecanismos anti-inflamatorios de los AGPI n-3^{319,320}.

2.3.3.2.3.3. Relacionado con el receptor GPR120.

El GPR120 es un receptor de superficie celular acoplado a proteína-G, altamente expresado en los macrófagos inflamatorios. Un agonista suyo inhibe la respuesta de los macrófagos a LPS. Esto implicó la reducción del fosforilación de I κ B y su mantenimiento en el citosol y redujo la producción de TNF α e IL-6. Estas observaciones sugieren que el GPR120 es anti-inflamatorio. El DHA y EPA, y no el AA, ácido palmítico o mirístico, promueven la activación de los GPR120³²¹.

2.3.3.2.4. Resolvinas y protectivas.

Tanto el EPA y como el DHA son sustratos para la síntesis de nuevos mediadores lipídicos. Son potentes antiinflamatorios que incluyen resolvinas y protectivas que se producen a través de la COX y la vía de la lipoxigenasa. Ejemplos de las actividades de estos compuestos son la inhibición de la migración transendotelial de los neutrófilos por las resolvinas E₁, D₁ y protectina D₁, y la inhibición de TNF α e IL-1 β producido por la protectina D₁^{278,322}. El estudio de estos mediadores supera el ámbito de la presente tesis.

2.3.3.3. Utilidad clínica de los AGPI n-3.

Se han identificado un amplio espectro de funciones del EPA y DHA por lo que podrían ser potencialmente útiles en cualquier enfermedad donde haya un sustrato inflamatorio. Se está explorando su utilidad en infinidad de escenarios con resultados altamente dispares. Los AGPI n-3 podrían ser útil en la fibrosis quística, asma, enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestinal, sepsis y caquexia asociada al cáncer³¹⁴. Sabemos que modifican positivamente diversos factores de riesgo cardiovascular. Mejoran las cifras tensionales de la presión arterial, la reactividad plaquetaria y la trombosis, las concentraciones de triglicéridos, la función vascular optimizando la reactividad vascular, mejoría de las arritmias cardíacas, la variabilidad del ritmo cardíaco y la disminución de la inflamación. Por todo ello, la ingesta de AGPI n-3 de cadena muy larga se asociaría a una reducción del riesgo de la morbilidad cardiovascular y la suplementación, en la población de pacientes de riesgo, con AGPI n-3 de cadena larga podría tener un impacto favorable sobre la mortalidad³²³. Sin embargo, recientes estudios parecen cuestionar estos resultados³²⁴.

El DHA tiene un importante papel estructural en el ojo y en el cerebro. La suplementación en los primeros años de vida podría optimizar el desarrollo visual y neurológico. Puede contribuir a un mayor desarrollo mental, del aprendizaje en la infancia, mejora la conducta y reducir la carga de enfermedades psiquiátricas en adultos. Especialmente el DHA podría jugar un papel en la prevención de la enfermedad neurodegenerativa de envejecimiento. La mayoría de estos resultados podrían depender de la dosis administrada³¹⁴. El estudio exhaustivo de estos escenarios supera el ámbito de esta tesis. En

este trabajo nos centraremos, solamente, en el análisis del efecto de los AGPI n-3 en modelos de alta agresión como es el caso del paciente crítico y en especial del SDRA.

Una explicación de los resultados discordantes al analizar el efecto de los AGPI n-3 en este amplio abanico de procesos sería que desconocemos la dosis exacta que requiere cada uno de estas situaciones.

2.3.3.4. Efecto de emulsiones lipídicas ricas en AGPI n-3 en pacientes críticos.

Con el conocimiento acumulado en la nutrición del paciente crítico, no nos quedan dudas que la vía enteral es la forma fisiológica más optima para alimentar a estos pacientes. Sin embargo, todavía existe un alto porcentaje de pacientes críticos, la mayoría postquirúrgicos abdominales, que resulta imposible alimentarlos por vía enteral y tenemos que recurrir a la nutrición parenteral. En estos pacientes el efecto de las emulsiones lipídicas con AP, en sus diferentes variantes, ha sido ampliamente estudiado.

2.3.3.4.1. Estudios en adultos sanos.

El AP administrado en forma de emulsiones lipídicas ha demostrado ser seguro. Su aporte ha sido estudiado en adultos sanos mediante diferentes regímenes. Elmadfa et al³²⁵ lo hicieron en 12 voluntarios sanos. El aporte de 50 ml de AP 10% durante 1 hora provocó un aumento de AGPI n-3 en plasma en 1 hora, una disminución en la agregación plaquetaria y en la síntesis de TX, normalizándose a las 24 h.

Pluess et al³²⁶ estudiaron la administración de una emulsión de AP al 10% vs control tras la inoculación de LPS en una población de 16 adultos sanos. Observaron un mayor contenido de EPA y DHA en los fosfolípidos de las plaquetas, menor incremento de temperatura y menor secreción de noradrenalina, ACTH y TNF α al administrar AP.

También en adultos sanos, Mayer et al²⁹¹ administraron AP vs AS 35 g/d, 12 h durante 2 días. Dedujeron que había una menor migración y adhesión transendotelial de monocitos, menor producción de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8), así como un incremento ratio n-3/n-6 en plasma y en la membrana de los monocitos. No hubo cambios en la expresión de moléculas de adhesión ni efectos adversos.

Schlotzer et al³²⁷ estudiaron 12 voluntarios sanos, administraron 2 estrategias de soporte lipídico AS vs AS/MCT/AO/AP (30%:30%/25%/15%) a una dosis de 0,125 g/Kg./h durante 6 h. Pese a que en el grupo tratado con AS/MCT/AO/AP no se alteraron los signos vitales o parámetros de laboratorio, se presentaron mayor incidencia de efectos adversos, todos menores y sin relevancia clínica, además de unos valores menores de triglicéridos y una normalización más rápida.

2.3.3.4.2. Estudios que evalúan el efecto de AP vs AS.

Mayer et al³⁰¹ estudiaron en 10 pacientes con shock séptico y 8 controles sanos un régimen de AP vs AS 10%, a una dosis de 400 ml/d dividido en 3 dosis (40g/d) (12 h/d) durante 10 días. Obtuvieron los siguientes resultados: un incremento de ácidos grasos libres en los pacientes con sepsis respecto a los sanos hasta 10 veces superior. En el grupo de AP, hubo una disminución en

los niveles de AA y un aumento en los niveles de DHA, EPA y PCR, con tendencia a una disminución en el recuento de leucocitos, aumento de LTB₅, modificación de la relación LTB₄/LTB₅ e incremento de la relación TXA₃/TXA₂. No se observaron diferencias clínicas.

Estos mismos autores³²⁸ siguiendo su línea de investigación, aplicaron un régimen AP vs AS 10% 350 ml/d 3 dosis (35 g/d) (18 h/d) 5 días en 21 pacientes sépticos con intolerancia a la NE. En el grupo AP se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de AGPI n-3, una mayor incorporación de EPA y DHA que de AA en las membranas celulares de los leucocitos al 2º día y una menor producción de TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8 al estimularlos con LPS. Los niveles séricos de citoquinas no tuvieron diferencias significativas entre los diversos grupos.

Tappy et al³²⁹ estudiaron 24 pacientes postquirúrgicos críticos con similar régimen a una dosis 0,25 g/Kg./d 4-5 días. Detectaron un menor gasto energético en el grupo tratado con AP sin encontrar otras diferencias metabólicas significativas.

2.3.3.4.3. Estudios que evalúan emulsiones con AP/AS vs AS.

Wang et al²⁹² estudiaron 56 pacientes con pancreatitis aguda con un régimen AS vs AS/AP administrado a una dosis de 1g/kg/d durante 5 días, (el AP entre 0,15-0,2 g/kg/h). En ellos se vio un incremento en la expresión de IL-10 y HLA-DR en el grupo AS/AP sin observar diferencias ni en la relación CD4/CD8, en la incidencia de infecciones o en el requerimiento de intervenciones quirúrgicas.

Estos mismos autores previamente³³⁰ estudiaron 40 pacientes bajo un régimen similar al anterior estudio, observando un aumento en el grupo AS/AP de los

niveles plasmáticos de EPA, disminución de la PCR, mejoría en la oxigenación y menor duración de las técnicas continuas de reemplazo renal. Ante estos resultados, los autores sugieren una atenuación de la respuesta inflamatoria en la pancreatitis aguda por el AP.

Dentro de esta línea de investigación, cabe destacar el estudio de Heller et al³³¹ llevado a cabo en 44 pacientes críticos postoperados de neoplasias gastrointestinales y páncreas con un régimen de AS vs AS/AP (4:1) a una dosis de 1g/Kg./d de lípidos durante 5 días vs 0,8 g/ 0,2g kg/d (AS/AP). No observaron ningún cambio significativo en los factores de la coagulación ni en el recuento plaquetario. Los autores afirman que una dosis de AP de 0.2 g/kg/d es segura respecto la coagulación. Un análisis posthoc³³⁴ mostró una mejoría en la recuperación de los parámetros de funcionalismo hepático y una tendencia a una estancia menor en UCI en especial en los pacientes más graves.

Asimismo, Weiss et al²⁹³ estudiaron 24 pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal, con criterios de desnutrición con un régimen AS vs AS/AP (5:1) al 10% administrando 50 g/d de AS, el AP (10 g/d) administrado desde el día -1 al 5º del postoperatorio. Estos investigadores observaron en los pacientes tratados con AP un incremento de HLA-DR y que existía una tendencia a menores valores de TNF α , una disminución de la IL-6 y una tendencia a una menor estancia en UCI y hospitalaria atribuidos a una inmunomodulación de la emulsión lipídica AP.

No debemos olvidar la aportación de Schauder et al³³³. Ellos estudiaron 60 pacientes postoperados de patología colorrectal, la mayoría maligna, centrándose en aspectos inflamatorios e inmunológicos, con un régimen AS vs

AS/AP 10% (83:17) a una dosis de lípidos 0,6 g/Kg./d pre y post 1,2 g/kg/d desde el día -1 al 5º postoperatorio. Detectaron que en el grupo AS/AP había un incremento en la producción del IL-2, IL-2R, el TNF α . El IFN disminuyó significativamente. Los autores concluyen que a estas dosis no provocaba inmunosupresión.

Roulet et al³³⁴ realizaron un análisis en 19 pacientes postoperados de esofagectomía, tratados con un régimen de AS 20% vs AS/AP 10% (90:10) a una dosis de 1,45 g/k/d durante 7 días, afirman que en el grupo AS/AP hubo un incremento significativo del EPA, y ratio EPA/AA, phosphatidylcholina y phosphatidylethanolamina plaquetarias sin incrementar los tiempos de sangrado ni alterar la función renal o hepática.

Por último, Morlion et al³⁰² administraron a 20 pacientes en el postoperatorio de cirugía abdominal un régimen AS 20% vs AS/AP 10% (85:15) a una dosis de 1g/k/d durante 5 días. Apreciaron un incremento en el grupo AS/AP de EPA, DHA, LNA, el LTB₅ se multiplicó por 1.5 y el LTC₅ se multiplicó por siete. En el grupo AS únicamente doblaron los valores de LTC₅. Los autores cierran la investigación afirmando el efecto inmunomodulador del AP.

2.3.3.4.4. Estudios que evalúan AS/MCT/AP.

En estudios de otra naturaleza, Wachtler et al³⁰³ evaluaron la síntesis de mediadores inflamatorios en una población de 40 pacientes postoperados de cirugía colorrectal administrando un régimen AS vs AS/MCT/AP (40%/50%/10%). Observaron en el grupo AS/MCT/AP, en leucocitos estimulados un aumento del LTB₅ y una disminución del LTB₄ y de la ratio LTB₄/LTB₅. Además detectaron unos valores más bajos de IL-6, IL-10 y TNF α .

No observaron diferencias en la evolución de la estratificación de gravedad ni en la estancia hospitalaria.

En la línea del anterior, Linseien et al²⁸¹ en 33 pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal tratados bajo el régimen AS vs AS/MCT/AP (40%:50%:10%) a una dosis de 1,4 g/Kg./d durante 5 días, observaron en el grupo AS/MCT/AP un incremento de EPA y α -tocoferol. En el grupo AS, un incremento de LA y γ -tocoferol. No apreciaron diferencias intergrupo en los productos de degradación del colesterol como marcador de peroxidación ni otros antioxidantes no presentes en las emulsiones, puesto que disminuyeron de forma similar.

Más adelante, Koller et al³³⁵ también se centraron en el estudio de la síntesis de leucotrienos en una serie de 30 pacientes postoperados de cirugía colorrectal, bajo un régimen AS vs AS/MCT/AP (40%/50%/10%) a una dosis de 1,4 g/kg/d durante 5 días. En el grupo AS/MCT/AP, vieron, en leucocitos estimulados, un aumento significativo en síntesis de LTB₅ (no LTB₄ o LTC₅) y la ratio LTB₅/LTB₄.

En un amplio estudio retrospectivo, Tsekos et al³³⁶ analizaron 249 pacientes críticos postoperados de cirugía abdominal y urogenital mediante tres estrategias de nutrición parenteral. La muestra se distribuyó de la siguiente forma: 110 pacientes AS/MCT (50:50), 86 AS/MCT/AP (42:42:16) y 53 AS/MCT/AP (42:42:16) perioperatoriamente. El AP se administró a una concentración del 10% y el AS al 20%. Todos los grupos recibieron las emulsiones lipídicas a una dosis de 0,68 g/Kg./h durante 5-6 días. Los grupos 1 y 2 iniciaron la nutrición parenteral en el postoperatorio y el tercero la inició 2-3 días antes. Vieron en el grupo AS/MCT/AP una disminución significativa de la mortalidad, menor duración de la ventilación mecánica, menor tasa de

reingresos en UCI, menor tasa de infecciones. Sin embargo, la menor estancia hospitalaria no alcanzó significancia.

Heller et al³³⁷ realizó un estudio observacional multicéntrico en el que se incluyó 661 pacientes críticos la distribución de los mismos fue: 255 pacientes en el postoperatorio de cirugía abdominal, 276 pacientes con sepsis de origen abdominal, 16 pacientes sépticos no abdominales, 59 pacientes traumatizados, 18 pacientes con traumatismo craneoencefálico grave y 37 pacientes con otras patologías. Los pacientes recibían un régimen de suplementación con AP a dosis no estandarizada entre 0,005-0,426 g/k/d. El grupo tratado con AP presentó una menor mortalidad a la prevista por *scores* de gravedad en los pacientes que recibieron una dosis >0,1 g/k/d, además de la reducción de la estancia hospitalaria, complicaciones infecciosas y mortalidad. Los pacientes que recibían dosis de AP < 0,15 g/k/d requirieron un mayor tratamiento antibiótico. A la luz de estos resultados, los autores recomiendan una dosis entre 0,15-0,2 g/k/d al 10%.

Frieseke et al³³⁸ estudiaron 166 pacientes críticos estratificados según la existencia de SRIS (115 si vs 51 no) tratados con un régimen de AS/MCT (50:50) vs AS/MCT/AP (42:42:16) a una dosis de 0,92 g/k/d durante 7 días. Si toleraban administraban hasta un 25% de la nutrición por vía enteral. Los autores no vieron ningún cambio respecto las dos estrategias de tratamiento. Especularon acerca de que el fracaso del tratamiento se debía al inicio postagresión, siendo ideal iniciar antes del trauma quirúrgico. Además, en el grupo control se utilizó una emulsión de por si baja en AGPI n-6.

Wichmann et al³³⁹ realizaron un estudio multicéntrico de 256 pacientes en el postoperatorio de cirugía abdominal tratados con un régimen de AS vs

AS/MCT/AP (40:50:10) a una dosis de 1,4 g/k/d durante 5 días. Extrajeron unos interesantes resultados en el grupo tratado con AS/MCT/AP, aumento en plasma de EPA, LTB₅, antioxidantes, una normalización de los valores de leucocitos, incremento en el recuento de plaquetas y unos bajos valores de TG tras la cirugía, aunque con valores discretamente anormales y una menor estancia hospitalaria. También lograron una menor incidencia de neumonías pero sin alcanzar la significancia estadística.

Berger et al³⁴⁰ trataron a 24 pacientes en el postoperatorio de cirugía de corrección de aneurisma de aorta abdominal tratados con un régimen AS/MCT (50:50) vs AS/MCT/AP (40/50/10) a 1g/k/d durante 3-4 días. En el grupo AS/MCT/AP, detectaron un incremento de los valores de EPA y DHA, una tendencia a una menor temperatura, menor estancia en UCI y hospitalaria, No obstante, no vieron ninguna diferencia significativa en los parámetros inflamatorios y de respuesta inflamatoria.

En la misma dirección que las investigaciones previas, Barbosa et al³⁴¹ estudiaron 23 pacientes sépticos con SRIS con o sin FMO tratados con una estrategia AS/MCT (50:50) vs AS/MCT/AP (40:50:10) a 0,9 g/Kg./d. En el grupo AS/MCT/AP, vislumbraron una disminución de IL-6, de IL-10 y una mejoría de la relación PaO₂/FiO₂, sin encontrar cambios en los diferentes desenlaces.

También Antebi et al³⁴² analizaron 20 pacientes en el postoperatorio de cirugía toracoabdominal mediante un régimen AS vs AS/MCT/AO/AP (30%/30%/25%/15) a una dosis de 1,5 g/kg/d durante 5 días. Apreciaron en el grupo AS/MCT/AO/AP un incremento de los niveles de LDL, α-tocoferol, menor incremento de enzimas hepáticas, PCR y ratio fosfolípidos/apo A₁. De este

modo, los autores estiman que la emulsión a estudio contribuiría a una mejor protección hepática.

Mertes et al³⁴³, por su parte, abordaron el problema de la seguridad de la emulsión AS/MCT/AO/AP (30%/30%/25%/15%) vs AS en 249 pacientes postoperados de cirugía toracoabdominal a una dosis de 1,2 g/Kg./d durante 5 días. Los resultados de su análisis apuntaron una estancia hospitalaria más reducida y una menor alteración de los parámetros de funcionalismo hepático sin alcanzar la significancia estadística en el grupo AS/MCT/AO/AP. Además, observaron un mayor porcentaje de efectos adversos (en especial náuseas y vómitos) en este grupo. Llama la atención que fueron excluidos 50 pacientes por violación de protocolo.

Asimismo, Piper et al³⁴⁴ estudiaron 44 pacientes con cáncer sometidos a cirugía abdominal o máxilofacial, bajo un régimen AO/AS (80:20) vs AS/MCT/AO/AP (30%/30%/25%/:15) a una dosis 1g/k/d. Si bien no detectaron cambios en los parámetros hepáticos en el grupo AS/MCT/AO/AP, en el grupo AO/AS si vieron un incremento tanto de estos valores como de TG.

En un estudio reciente multicéntrico español todavía no publicado auspiciado por la SEMICYUC y la SENPE, se ha estudiado la incidencia de infección nosocomial de dos estrategias de NP, LCT/MCT 50:50 vs LCT/MCT/AP (40/50/10) a una dosis entre 1-2 g/Kg./d. Los autores han observado una menor incidencia de infección nosocomial en el grupo AP sin apreciar diferencias en la estancia, ni parámetros nutricionales o de función hepática³⁴⁶.

No cabe obviar la investigación de Berger et al³⁴⁶, que en 28 pacientes postoperados de cirugía cardiaca administraron 3 dosis de AP (0,2 g/kg) o salino (control) 12 y 2 h antes e inmediatamente después de la cirugía. En el

grupo AP vieron una elevación de EPA y DHA en las plaquetas y EPA en el tejido auricular, rápida normalización del incremento de IL-6. Una menor elevación de TG, glucosa, lactato, carboxihemoglobina en el grupo AP. No observaron efectos adversos. Concluyen que la infusión peroperatoria de AP aumenta la concentración de AGPI n-3 y disminuye parámetros inflamatorios siendo beneficioso para los pacientes postoperados de cirugía cardíaca.

Como podemos deducir, tanto al analizar el impacto de los AGPI n-3 como las otras emulsiones lipídicas tenemos serias dificultades para poder extraer conclusiones fiables. A pesar de que en la mayoría de estudios analizados vemos que los autores ven cambios tanto en los parámetros analíticos como en la respuesta clínica con las emulsiones lipídicas administrada, estas mismas investigaciones adolecen de severas limitaciones metodológicas. Por ejemplo, se incluyen un número insuficiente de pacientes, en situaciones clínicas demasiado heterogéneas, con una duración, dosificación y características de los lípidos administradas muy diferentes. Incluso reciben NP pacientes que a veces no la requerirían o por lo menos no de forma tan prologada. Por este motivo, se han realizado varios metanálisis en un intento de aclarar la situación. A continuación pormenorizaremos en ellos.

En primer lugar, Wirtitsch et al²⁴⁵ se centraron en el impacto de las emulsiones lipídicas sobre la inmunidad. Fueron analizados 14 estudios con 433 pacientes tratados con diferentes estrategias: AS vs dextrano (no lípidos), AS vs AS/MCT, AS vs AP y AS vs SMOF. En ninguna de las anteriores observaciones obtuvieron pruebas que demostrasen que las diferentes emulsiones puedan tener un efecto desfavorable sobre la función inmune. Posiblemente por la heterogeneidad de los estudios seleccionados, tamaño de las muestras

insuficiente, etc. No se detectó ningún efecto de los diferentes regímenes en los resultados. Dada la variedad de esquemas de dosificación, la duración de las terapias y las características heterogéneas de los pacientes resultó imposible extraer conclusiones exhaustivas.

En segundo lugar, Chen et al³⁴⁷ (estudiaron el periodo 1996-2008) se centraron en pacientes quirúrgicos con cirugías complejas (incluyeron 13 estudios con 892 pacientes). Los tratados con emulsiones enriquecidas con AP presentaban menor número de infecciones postoperatorias, menor estancia en UCI y hospitalaria, menor alteración de los parámetros de funcionalismo hepático, mayores niveles plasmáticos de α -tocoferol, EPA, DHA, LTB₅, ratio LTB₅/LTB₄. No pudieron demostrar una mejoría en la supervivencia. Los autores deducen que ésta constituye una estrategia segura y bien tolerada, pero que se necesitaban mayor número de estudios y realizados con rigurosidad.

En tercer lugar, Wei et al³⁴⁸ incluyeron estudios entre el 2002-2008, restringidos a pacientes postoperados de cirugía abdominal (solamente incluye un estudio con sepsis abdominal) de Europa y Asia. Hallaron resultados similares al estudio anterior. A saber, disminución significativa en las infecciones postoperatorias, de la estancia en UCI y una tendencia a un menor periodo de hospitalización sin poder demostrar una disminución en la mortalidad.

En cuarto lugar, Van der Meij et al³⁴⁹, en una revisión sistemática de pacientes postoperados de cirugía oncológica, detectaron una menor estancia hospitalaria, sin otras diferencias.

En quinto lugar, Pradelli et al³⁵⁰ incluyeron pacientes entre el 1996-2011. Los analizaron con cirugías electivas y críticos ingresados en UCI. Escogieron 23 estudios de 1502 pacientes, de los cuales 762 eran críticos. Observaron una

disminución de las infecciones, menor estancia en UCI y hospitalaria. Entre otros beneficios, se recogían una reducción de los marcadores inflamatorios, una mejoría en el intercambio de gases, en el estatus antioxidante, en la composición de ácidos grasos en los fosfolípidos de membrana y una tendencia a la mejoría de la función hepática. Si bien no pudieron demostrar una disminución en la mortalidad

En sexto lugar, Palmer et al³⁵¹ incluyeron pacientes entre el 2002-2011. Analizaron 8 estudios con 398 pacientes. Únicamente se observó una menor estancia hospitalaria sin otros cambios.

De los seis estudios anteriormente relatados, podemos concluir que si los pacientes requieren NP y son tratados con AP, sufrirán menores complicaciones, se recuperarán más rápido, presentarán una menor estancia hospitalaria y, además, son emulsiones seguras. El uso pre-peri operatorio también podría ser beneficioso. Como hemos visto, la mayoría de estudios se centran en los pacientes quirúrgicos y críticos. El potencial impacto sobre el paciente con SDRA será objeto de análisis a continuación.

Estudiar el efecto de las emulsiones lipídicas enriquecidas con AGPI n-3 en el paciente crítico acarrea una serie de dificultades. Investigar en el contexto del paciente crítico es complicado puesto que es difícil conseguir consentimientos informados. Por otra parte, disponemos de una corta ventana de oportunidad para incluir los pacientes. Los pacientes críticos son muy heterogéneos y tienen asociados una gran variedad de problemas médicos graves. Precisamente esta heterogeneidad requiere la inclusión en los estudios de un gran número de pacientes. En la mayoría de estudios los AGPI n-3 se añaden a las actuales fórmulas que contienen otros micronutrientes. Esto dificulta el análisis así como

la interpretación de los resultados. En muchos ensayos, la elección de la estrategia control resulta problemática. A menudo, recibieron dosis considerables de AGPI n-6. Es complejo realizar y gestionar grandes estudios multicéntricos. Finalmente, los datos de dosificación y estudios farmacocinéticos de los AGPI n-3 en el paciente crítico son virtualmente inexistentes³⁵².

Tabla 10. Emulsiones lipídicas en individuos sanos y paciente crítico.

Autor	Tipo ensayo	Población	Emulsión	Dosis	Resultado
Adultos sanos					
Elmadfa 1993 ³²⁵	Prospectivo	12 voluntarios sanos	AP 10%	50 ml AP 10% durante 1 h	↑AGPI n-3 en plasma ↓agregación plaquetas ↑síntesis de TX (normalización en 24 h).
Plues 2007 ³²⁶	RCT	16 voluntarios sanos	Control AP 10%	Grupo AP: 0,5 g/Kg./6 h (48h) y después inoculación LPS	AP: ↑EPA y DHA en plaquetas ↓incremento de temperatura ↓secreción de noradrenalina, ACTH y TNFα.
Mayer 2003 ²⁹¹	Prospectivo cruzado	12 voluntarios sanos	AP 10% AS 10%	35 g/d/12 h durante 2 días. Se repitió en 12 semanas la otra emulsión	↓Migración y adhesión transendotelial de monocitos. ↓ citoquinas proinflamatorias (TNFα, IL-1, IL-6, IL-8), ↑ratio n3/n6 en plasma y en la membrana de los monocitos al administrar AP
Schlotzer 2004 ³²⁷	Prospectivo cruzado	12 voluntarios sanos	AS AS/MCT/AO/AP (30%/30%/25%/15%)	0,125 g/Kg./h 6 hs; Lavado de 6 días y administración de la otra emulsión	Grupo AS/MCT/AO/AP: No cambios signos vitales / laboratorio, ↑efectos adversos leves ↓TG y normalización más rápida.
Pacientes críticos					
Mayer 2003 ³⁰¹	RCT	10 pacientes con SS 8 voluntarios sanos	AP 10% AS 10%	40 g/d 3 dosis durante 12 h/día 10 días	↑AG libres en los SS respecto a los sanos hasta 10 veces. Grupo AP: ↓AA, ↑DHA y EPA, PCR, ↓leucocitos, ↑LTB ₅ , modificación LTB ₄ /LTB ₅ ↑TX ₃ /TXA ₂ .

Mayer 2003 ³²⁸	RCT	21 pacientes sépticos 6 voluntarios sanos	AP 10% AS 10%	350 mL/d en 3 dosis (18 h/d) × 5 días	Grupo AP: ↑AGPI n-3 en plasma, ↑EPA y DHA que de AA en las membranas de leucocitos a los 2 días ↓TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8 al estimularlos con LPS.
Tappy 2006 ³²⁹	RCT	24 pacientes críticos postquirúrgicos	AP 10% AS 10%	0,25 g/Kg./d 4-5 días	Grupo AP: ↓gasto energético No otras diferencias metabólicas significativas.
Wang 2009 ²⁹²	RCT	56 pacientes críticos con pancreatitis aguda	AP AS/AP 10%	1g/kg/d durante 5 días (AP entre 0,15-0,12 g/kg./h)	Grupo AS/AP: ↑ ↑IL-10 y HLA-DR no cambios en CD4/CD8 ni en infecciones ni en requerimientos de intervenciones quirúrgicas
Wang 2008 ³³⁰	RCT	40 pacientes con pancreatitis severa	AP AS/AP 10%	1g/kg/d durante 5 días (AP entre 0,15-0,2 g/kg./h)	Grupo AS/AP: ↑plasmáticos de EPA, ↓PCR, ↑oxigenación, ↓días de TCRR
Heller 2002 ³³¹	RCT	44 pacientes críticos post cirugía abdominal y pancreatitis	AS 10% AS/AP 10% (4:1)	1 g/kg/d vs 0,8 g/ 0,2g kg./d (AS/AP) 5 días	No cambios en los factores de la coagulación ni recuento plaquetario.
Heller 2004 ³³²	RCT	44 pacientes críticos post cirugía abdominal y pancreatitis	AS 10% AS/AP 10% (4:1)	1 g/kg./d vs 0,8 g/ 0,2g kg./d (AS/AP) 5 días	Grupo AS/AP: ↑recuperación parámetros hepáticos, tendencia ↓UC, (pts mas graves).
Weiss 2002 ²⁹³	RCT	24 pacientes postquirúrgicos cirugía abdominal mayor	AS AS/AP 10% (5:1)	AS 50 g/d AP (10 g/d) administro día -1 al +5 del postoperatorio	Grupo AS/AP: ↑HLA-DR, ↓TNFα, IL-6 ↓tendencia estancia en UCI y hospital
Schauder 2002 ³³³	RCT	60 pacientes posquirúrgicos cirugía colorrectal	No emulsión AS 10% AS/ AP 10% (83:17)	Lípidos: 0,6 g/kg/d pre post 1,2 g/kg./d desde el día -1 al 5 postoperatorio	Grupo AS/AP: ↑ ↑IL-2, ↑IL2R, ↑TNFα, ↑IFN.

Roulet 1997 ³³⁴	RCT	19 pacientes postoperados neoplasia esófago	AS AS/AP 10% (90:10)	1,45 g/kg./d 7 días	Grupo AS/AP: ↑ ↑EPA y ↑EPA/AA ratio en la phosphatidylcholina y phosphatidylethanolamina plaquetarias. No otras alteraciones.
Morlion 1996 ³⁰²	RCT	20 pacientes cirugía abdominal	AS AS/AP 10% (85:15)	1g/kg./d 5 días.	Grupo AS/AP: ↑EPA, ↑DHA, ↑LNA, ↑1.5 LTB ₅ , ↑x 7 LTC ₅ . Grupo AS: ↑x 2 LTC ₅ .
Wachtler 1997 ³⁰³	RCT	40 pacientes postcirugía cardíaca	AS/MCT (50:50) AS/MCT/AP (40:50:10)	Emulsión lipídica aporte de 2600 kcal/d	Grupo AS/MCT/AP: en leucos estimulados; ↑LTB ₅ ↓LTB ₄ , ↓ratio LTB ₄ /LTB ₅ , ↓ IL-6, ↓IL-10 y ↓TNFα.
Linseisen 2000 ²⁸¹	RCT	33 pacientes cirugía mayor abdominal	AS AS/MCT/AP (40:50:10)	1,4 g/kg./d 5 días	Grupo AS/MCT/AP: ↑EPA y ↑α-tocoferol. Grupo AS: ↑LA y ↑γ-tocoferol.
Köller 2003 ³³⁵	RCT	30 pacientes postoperados cirugía colorrectal	AS AS/MCT/AP (40:50:10)	1,4 g/kg./d 5 días	Grupo AS/MCT/AP: en leucos estimulados ↑LTB ₅ (no LTB ₄ o LTC ₅) ↑ratio LTB ₅ /LTB ₄ .
Tsekos 2004 ³³⁶	Retrospectivo	249 pacientes postoperados cirugía abdominal y urogenital	110 pts AS/MCT (50:50), 86 pts AS/MCT/AP (42:42:16) 53 pts AS/MCT/AP (42:42:16) (preop) (AP 10% y AS 20%)	0,68 g/kg./h 5-6 días	Grupo AS/MCT/AP: ↓mortalidad, ↓ VM, ↓tasa reingresos en UCI, ↓tasa infecciones; ↓estancia hospitalaria (no significancia).

Heller 2006 ³³⁷	observacional multicéntrico	661 pacientes críticos; (255 postop cirugía abdominal, 276 sepsis abdominal 16 sépticos no abdominal, 59 traumas 18 TCE 37 otros)	AP estrategia no estandarizada	0,005-0,426 g/kg./d	AP >0.1 g/k/d: ↓mortalidad a la prevista, ↓estancia, ↓infecciones AP < 0.15 g/k/d: ↑tratamientos antibióticos.
Friesecke 2008 ³³⁸	RCT	166 pacientes críticos estratificados según SRIS (115 si vs 51 no)	AS/MCT (50:50) AS/MCT/AP (42:42:16)	0,92 g/kg./d 7 días, si toleraban; hasta un 25% de nutrición por vía enteral.	no observaron absolutamente ningún cambio en las diferentes estrategias de tratamiento
Wichmann 2007 ³³⁹	RCT multicéntrico	256 pacientes postoperados cirugía abdominal	AS AS/MCT/AP (40:50:10)	1,4 g/kg./d 5 días	Grupo AS/MCT/AP: ↑EPA, ↑LTB ₅ , ↑antioxidantes, normalización leucos, ↑plaq ↓TG tras cirugía. ↓Estancia hospitalaria. ↓Neumonías (no significancia estadística).
Berger 2008 ³⁴⁰	RCT	24 pacientes postoperatorio de aneurisma abdominal	AS/MCT (50:50) AS/MCT/AP (40/50/10)	1 g/kg./d, 3-4 días	Grupo AS/MCT/AP: ↑EPA y ↑DHA, ↓temperatura, ↓estancia en UCI y hospital
Barbosa 2010 ³⁴¹	RCT	23 pacientes sépticos con SRIS con o sin FMO	AS/MCT (50:50) AS/MCT/AP (40:50:10)	0,9 g/kg./d.	Grupo AS/MCT/AP: ↓IL-6, IL-10, ↑PaO ₂ /FiO ₂
Antebi 2004 ³⁴²	RCT	20 pacientes postoperatorio cirugía toracoabdominal	AS AS/MCT/AO/AP (30%/30%/25%/15)	1,5 g/kg./d 5 días	Grupo AS/MCT/AO/AP: ↑LDL, ↑α-tocoferol, ↓enzimas hepáticas, ↓PCR y ↓ratio fosfolípidos/apo A ₁

Mertes 2006 ³⁴³	RCT	249 pacientes postoperados cirugía toracoabdominal	AS AS/MCT/AO/AP (30%/30%/25%/15%)	1,2 g/kg./d 5 días	Grupo AS/MCT/AO/AP: ↓ estancia hospital, ↓ afectación hepática (no significancia) ↑ efectos adversos (en especial náuseas y vómitos).
Piper 2009 ³⁴⁴	RCT	44 pacientes postoperados de cirugía abdominal o maxilofacial	AO/AS (80:20) AS/MCT/AO/AP (30%/30%/25%/15)	1g/kg./d	Grupo AS/MCT/AO/AP: no cambios hepáticos. Grupo AO/AS: ↑TG.
SEMICYC SENPE	RCT		AS/MCT 50:50 AS/MCT/AP (40/50/10)	1-2 g/kg./d	Grupo AP: ↓ infección nosocomial.
Berger 2013 ³⁴⁶	RCT	28 pacientes postoperados cirugía cardíaca	3 dosis de AP salino (control) 12, 2 h antes e inmediatamente después de la cirugía	AP (0,2 g/Kg.)	Grupo AP: ↑EPA y ↑DHA en plaq y ↑EPA en el tejido auricular, normalización IL-6 menor TG, glucosa, lactato, carboxihemoglobina.

3. Lípidos en el SDRA.

3.1. Tipos y función de los eicasonoides en el pulmón.

Conviene recordar que el pulmón es un órgano en el que se realiza la síntesis y la metabolización de los eicosanoides. Por tanto, observaremos sus efectos tanto de forma directa como indirecta.

3.1.1. Prostanoides.

3.1.1.1. Tromboxanos.

Como es sabido, los tromboxanos son muy abundantes en las plaquetas, son potentes vasoconstrictores y proagregantes. Con diferencia, el TXA₂ es el agente agregante plaquetario más potente. Además, presenta una importante actividad pulmonar que provoca el aumento de la resistencia pulmonar y la broncoconstricción a través del receptor TP. En contraposición, el TXA₁ inhibe la agregación plaquetaria (serie 1)³⁵³.

La hipertensión pulmonar observada en el SDRA estaría a grosso modo mediada por el TXA₂. Por otra parte, los pacientes con riesgo de SDRA podrían tener elevados los valores de TX³⁵⁴.

3.1.1.2. Prostaglandinas.

Habida cuenta de que las prostaglandinas presentan una amplia distribución en las células del organismo son, entre otros, excepcionales agentes

proinflamatorios y anticoagulantes. Se producen en respuesta a agresiones como las infecciones.

La COX-2 se expresa de forma generalizada en el epitelio de las vías respiratorias y células inflamatorias locales en ausencia de inflamación evidente. Esto sugiere que desempeña un destacado papel en la regulación de la homeostasis de las vías respiratorias. Podría tener protagonismo en la inhibición de la actividad de linfocitos y la proliferación de fibroblastos en ausencia de inflamación³⁵⁵. La COX también estaría elevada en el SDRA³⁵⁶.

La prostaciclina (PGI₂), producida por las células endoteliales, tiene un efecto vasodilatador a nivel pulmonar e inhibidor de la agregación plaquetaria. Su bloqueo podría jugar una función crucial en la génesis de la hipertensión pulmonar juntamente con el TXA₂.

La PGE₂ se considera que tiene un efecto beneficioso en el pulmón dado que puede inducir la relajación a través de los receptores EP₂ y EP₄ en la musculatura lisa bronquial. Sin embargo, por la expresión de múltiples receptores EP en la musculatura lisa la PGE₂ puede provocar efectos contraproducentes sobre el tono de las vías respiratorias ya que puede actuar a través de receptores EP₁ y EP₃^{357,358}. Además, la PGE₂ actúa a través de receptores EP₃ reduciendo la liberación de neurotransmisores contráctiles en las neuronas parasimpáticas de las vías respiratorias en modelos animales^{357,359}. La PGE₂ posee importantes efectos proinflamatorios como vasodilatador, pirógeno, aumento de la permeabilidad vascular e incremento de la sensación del dolor y del edema, así como en el reclutamiento de los leucocitos. También puede inhibir la quimiotaxis de los neutrófilos, la muerte

bacteriana, la fagocitosis y la generación ROS de los macrófagos alveolares mediante la activación de receptor EP₂ y EP₄^{360,361}.

La PGE₂ coarta la producción de diversas citoquinas pro-inflamatorias y quimiocinas y mejora la producción de la IL-10^{362,363}. Suprime la producción de las citoquinas Th1: IFN-γ e IL-1³⁶⁴. El papel de PGE₂ no es estrictamente supresor, promueve ciertas vías en diferenciación inmune³⁶⁵. Inhibidores de la COX inhiben la producción de anticuerpos en linfocitos B humanos activados. La PGE₂ aumenta la producción de IL-17 y la diferenciación Th1 mediante el aumento de la producción de IL-23 en células T y células dendríticas, probablemente a través de EP₂ y EP₄. Además, la PGE₂ aumenta la producción de la citoquina proinflamatoria IL-6 por los leucocitos y células epiteliales de vías respiratorias³⁶⁶.

La PGE₁ tiene propiedades antiinflamatorias (serie 1). La PGI₂ antagoniza selectivamente la reactividad del músculo respiratorio al LTC₄ y al LTD₄ en modelos animales de una forma poco nítida³⁶⁷. Las PGE₂ y PGI₂ son broncodilatadoras y vasodilatadoras. Además, tanto la PGE₂ y PGI₂ puede causar broncoconstricción refleja mediante la estimulación de aferentes vágales de las fibras C en la parte baja las vías respiratorias³⁶⁸.

La PGF_{2α} inhalada también puede provocar broncoconstricción, los pacientes asmáticos son muy sensibles a ella a través de la activación de los receptores TP³⁶⁹.

En altas concentraciones, la PGD₂ induce la contracción del músculo liso a través del receptor TP en las vías respiratoria³⁷⁰. Sin embargo, la activación del receptor DP por PGD₂ causa relajación en el músculo liso bronquial a través de un aumento de AMPc. Esto proporciona una prueba más de lo promiscuos que

son las acciones de los prostanoïdes en múltiples receptores dado que pueden provocar efectos opuestos sobre el tono de las vías respiratorias³⁷¹.

3.1.1.3. Leucotrienos.

Indiscutiblemente, los leucotrienos juegan un papel crucial en la inflamación. Los leucocitos sintetizan leucotrienos. Por ejemplo, los polimorfonucleares como los neutrófilos y los eosinófilos sintetizan LTB₄; los basófilos y mastocitos sintetizan LTC₄, LTD₄ y LTE₄. Las células del pulmón también sintetizan, en este órgano, el 5-HETE (que es el metabolito del AA más abundante), ocasionando un aumento moderado en el tono y la secreción bronquial³⁶⁶.

El LTB₄ es el principal derivado del AA producido a través de la lipooxigenasa. Está muy relacionado con la reacción inflamatoria. Además, causa la adhesión y una severa quimiotaxis en los leucocitos, estimula la agregación, liberación enzimática y generación de superóxido en los neutrófilos, aumenta la extravasación vascular, favorece el flujo sanguíneo local, facilita la migración de los polimorfonucleares a través del endotelio gracias a la interacción entre las integrinas y el resto de las moléculas que intervienen en la adhesividad de los leucocitos del endotelio. También contribuye a promover la liberación local de mediadores que amplifican el fenómeno inicial y a producir los fenómenos inflamatorios^{372,373}. En definitiva, el LTB₄ produce hiperalgesia en presencia de neutrófilos³⁷⁴.

A nivel pulmonar, el LTB₄ y sus metabolitos han demostrado poder causar un aumento de la adhesión de neutrófilos a la superficie de células endoteliales pulmonares reflejado en el secuestro de neutrófilos en el pulmón, en el lecho capilar y un aumento de la permeabilidad vascular^{375,376}.

A nivel de respuesta inmune induce la liberación de citoquinas como el TNF, IL-1, IL-6 y IL-8, además la IL-1 y el TNF estimulan la producción de PGI₁ y PGE₂ quienes, a su vez, provocan la expresión génica de la COX. Aumenta la expresión del receptor de IL-2 relacionado proliferación clonal de linfocitos T activados. También ha sido vinculado con la actividad citotóxica de las células NK³⁷⁷.

El LTB₄ actúa sinérgicamente con la IL-4 para inducir la activación, proliferación y diferenciación de linfocitos B humanos. Provoca la liberación de péptidos antimicrobianos a partir de los neutrófilos *in vivo*³⁷⁸. Intracelularmente, el LTB₄ actúa en calidad de ligando del PPAR α (factor de transcripción que juega un importante papel en la degradación oxidativa de los ácidos grasos incluyendo el LTB₄³⁷⁹).

Los CysLT pueden promover la fuga microvascular, mejorar la supervivencia de los leucocitos, inducir en los neutrófilos la generación de NO y la quimiotaxis de las células dendríticas. Los CysLT se supone que desempeñan un importante papel en la migración inducida por alérgenos de células dendríticas a partir de la sangre. También pueden actuar en la regulación de una respuesta Th2 pulmonar³⁸⁰⁻³⁸³.

Los CysLT son mediadores proinflamatorios que juegan un protagonismo crucial en la patología pulmonar, en especial en el asma, son potentes broncoconstrictores (entre 100 y 1000 veces más que la histamina) aumentan la permeabilidad microvascular, la secreción de moco y la contracción de la muscular lisa³⁸⁴.

El LTE₄ produce una broncoconstricción menos severa que el LTC₄ y LTD₄ pero de mayor duración. El LTA₄ ocasiona una aguda y duradera

broncoconstricción. También provoca vasoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular, aumenta la secreción mucosa e inhibe la limpieza ciliar³⁷⁷. Los LTD₄ y LTE₄ atraen específicamente los eosinófilos. Los LTC₄ y LTD₄ son potentes vasoconstrictores en diferentes territorios, incluido el pulmón, en especial en vasos de pequeño calibre y en capilares, pudiendo inducir un aumento de la permeabilidad vascular³⁸⁵. La adición de LTD₄ a los linfocitos B activados incrementa la producción de IgE y de IgG³⁸⁶.

Tabla 11. Efecto de los eicosanoides en la inmunidad.

	PGE₂	LTB₄	CysLTs
Neutrófilos	Inhibe la quimiotaxis, fagocitosis y muerte bacteriana	Promueve la quimiotaxis, producción de ROS y su supervivencia	Induce la generación de NO de los neutrófilos
Macrófagos	Inhibe la quimiotaxis, fagocitosis y muerte bacteriana	Promueve la fagocitosis	Promueve la fagocitosis
Células T	Promueve la diferenciación Th 17	Induce su reclutamiento	Incrementa la respuesta Th2
Células B/ producción anticuerpos	Promueve los isotipos IgE e IgG ₁	Induce su activación, diferenciación y proliferación	Induce la producción de IgE e IgG ₁
Células dendríticas		Migración	Migración
Citoquinas	Disminuye la producción de IFN γ e IL12 Incrementa IL 10 e IL 6	Incrementa la producción de TNF α	Incrementa IL5, IL13
Péptidos antimicrobianos	Inhibe su producción por las células epiteliales	Induce la producción en los neutrófilos	Desconocido

Poseemos cada vez mayor información del importante papel que juegan los leucotrienos en el SDRA³⁷⁶. En los pacientes con SDRA, así como en los que están en riesgo de padecerlo, el LTB₄ se encuentra elevado tanto a nivel sistémico como en el lavado broncoalvelar³⁸⁷. De hecho, es crucial en la fisiopatología del SDRA, en especial, en las fases iniciales, poniendo en

marcha toda la cascada inflamatoria³⁸⁸⁻³⁹² y puede activar la 5-LO de los neutrófilos debido a una importante capacidad de cebado sobre los neutrófilos. Esto desencadenaría su hiperfunción con la consiguiente respuesta exagerada a un segundo estímulo, pudiendo provocar lesiones importantes en el pulmón³⁹³⁻³⁹⁵.

Su efecto se ha estudiado en diferentes tipos de SDRA. Su aumento en el SDRA de causa traumática se podría identificar con un mayor riesgo de complicaciones³⁹⁶. Al contrario se observó en un estudio de pacientes esofagetomizados. En él se identificó el TxA₂ como marcador de progresión a SDRA de estos pacientes³⁵⁴.

Por otra parte, en un modelo animal, la inhibición de la 5-LO mediante la aplicación de IL-8 previno la aparición de ALI y la quimiotaxis de los neutrófilos. En un modelo murino administrando MK886 (inhibidor de la 5-LO), como en otros ratones 5-LO deficientes en un modelo de ALI posthemorrágico, se evidenció un incremento de LTB₄ y C₄ pero menor daño pulmonar en forma de infiltrado pulmonar y extravasación. Esta lesión fue mucho menor en el grupo deficiente de 5-LO³⁷⁶. Resultados similares fueron observados al tratar con volúmenes corrientes altos en ratones deficientes de 5-LO respecto a unos normales. En los deficientes se detectó menor daño pulmonar y mayor supervivencia³⁹⁷.

Tanta es la importancia dada que en las últimas décadas se ha perseguido la inhibición con éxito dispar como por ejemplo el LY293111³⁹⁸. Incluso la inhibición a niveles más altos de la cascada de los eicosanoides es capaz de modificar el ALI. En un modelo de conejos, la administración de inhibidores de la cPLA₂, S-5920 / LY315920Na provocó menos lesión pulmonar y menor

producción de TxA_2 y LTB_4 en un modelo de ALI por OA. Con la desventaja de que el tratamiento solamente era efectivo en etapas extremadamente precoces (1 h después del inicio de la agresión)³⁹⁹⁻⁴⁰⁰.

De forma genérica, es presumible afirmar que los eicosanoides juegan un importantísimo papel en la respuesta inflamatoria aguda, modulando la intensidad y duración de ésta. Su actuación suele ser secuencial y estructurada. En consecuencia, pueden encontrarse elevados tanto en los tejidos como en el torrente circulatorio de pacientes con enfermedades inflamatorias.

3.2. Emulsiones lipídicas de primera generación sobre el SDRA.

En apartados anteriores hemos tratado el efecto de las diferentes emulsiones lipídicas en el paciente crítico en general. En adelante nos centraremos en el estudio de su efecto en pacientes con SDRA.

Se han atribuido alteraciones sobre la función pulmonar de las emulsiones con LCT ricas en AGPI n-6, en gran parte secundarias a la síntesis de eicosanoides proinflamatorios^{227,401-404}.

3.2.1. Estudios experimentales.

Diversos estudios experimentales ya nos mostraron el efecto de los AGPI n-6 sobre la función respiratoria. Un primer ejemplo es el de McKeen et al⁴⁰⁵ que en un modelo con ovejas, al administrar una emulsión lipídica con LCT (Intralipid[®]) observaron vasoconstricción de la arteria pulmonar e hipoxemia. Estos efectos no cambiaban con la lipólisis inducida con heparina pero podían prevenirse con

la administración de indometacina (AINE) que bloquea la COX. Estos mismos hallazgos los confirmaron otros autores en pulmones aislados de conejo concluyendo que serían secundarios al efecto de los mediadores lipídicos derivados del AA⁴⁰⁶.

Hageman et al⁴⁰⁷ analizaron los pulmones de conejo en un modelo de SDRA por AO hallaron un aumento en la producción pulmonar de prostaglandinas vasodilatadoras junto con una disminución de la PaO₂. Esta sintomatología también podía bloquearse con la administración de indometacina.

Pozo-Parilli et al⁴⁰⁸, en un modelo *in vitro* de pulmones aislados de conejo, detectaron que la administración de una emulsión de LCT (Intralipid®) incrementaba la presión de la arteria pulmonar y la tasa de filtrado de líquido al aumentar la transferencia de líquido desde el espacio intravascular al intersticial. Los autores justificaban estos resultados como consecuencia de un posible aumento de sustancias vasoconstrictoras derivadas del metabolismo del AA, descartando un daño endotelial que pudiera explicar estos fenómenos con estudios de microscopía electrónica.

Otros autores⁴⁰⁹ que investigaron con perros, en un modelo de SDRA con AO, evidenciaron un comportamiento diferente en la hemodinámica pulmonar y en el intercambio de gases antes y después del tratamiento con indometacina. Estos hechos serían compatibles con la hipótesis que de gran parte de esta sintomatología estaría mediada por eicosanoides. Leeman et al⁴¹⁰ realizaron un estudio similar pero tratando con indometacina y AAS con idénticos resultados. Todos estos estudios avalan la hipótesis de los cambios en la función pulmonar eran mediados en gran parte por los eicosanoides. Esto efectos podrían explicarse por cambios en la distribución de los flujos intrapulmonares,

causados por las alteraciones del tono vasomotor pulmonar mediado por eicosanoides. Esto cambios conducirían a un incremento en las alteraciones de la relación ventilación/perfusión (V/Q). El mecanismo de vasoconstricción hipóxica podría verse alterado por la vasodilatación secundaria a los eicosanoides generados por la emulsión lipídica con LCT, gestando la subsiguiente hipoxemia⁴⁰².

3.2.2. Estudios en humanos.

Más allá de los estudios en animales, existen interesantes estudios en humanos. Ya Sundstrom et al en los inicios de los años 70⁴⁰³ encontraron que la DLco y el gradiente alveoloarterial de oxígeno $P(A-a)O_2$ disminuían con la infusión de grasas. Si bien no observaron cambios en la presión de arteria pulmonar al administrarla en adultos sanos. Los autores especularon acerca del potencial efecto sobre enfermos con alteraciones severas del lecho vascular pulmonar.

Green et al⁴⁰¹ estudiaron el efecto sobre la difusión producida por una emulsión de LCT en pulmones sanos. Apreciaron un descenso en la DLco que podía prevenirse con la infusión de heparina ya que estimula el aclaramiento de grasas al actuar sobre la lipoproteinlipasa. Justificaron que la caída en la difusión era responsabilidad de la propia hiperlipemia inducida por el Intralipid®.

Venus et al⁴¹¹ observaron que la infusión de LCT en pacientes con alteraciones en la membrana alveolocapilar (pacientes con SDRA) presentaban una disminución en la oxigenación, incremento del Q_s/Q_t y una disminución en la presión arterial pulmonar media (PAPM). Estos cambios no se contemplaban en el grupo sin SDRA.

Skeie et al⁴⁰² apuntaron que el efecto vasodilatador de algunos eicosanoides sobre el lecho capilar pulmonar alteraba el volumen de sangre pulmonar y, por tanto, la superficie de intercambio. De este hecho podrían derivarse los cambios de la V/Q que empeorando podrían llegar a explicar la disminución de la DLco y el descenso de la oxigenación.

La velocidad en que administramos la infusión de LCT y el tipo de patología también puede jugar un papel capital sobre la función pulmonar, Este efecto ya fue intuido por Hagerman et al⁴⁰⁷ en modelos animales. Analizaron un modelo de SDRA en conejos valorando el efecto de una infusión administrada a una velocidad de 6,7 mg/Kg./min. Lo compararon con un grupo de conejos sanos. Detectaron que los niveles de triglicéridos aumentaban en todos los grupos. En el grupo de SDRA vieron un descenso de la PaO₂ y un incremento en el gradiente arteriovenoso de las prostaglandinas vasodilatadoras.

Venus et al²²⁷ estudiaron dos grupos de pacientes críticos con y sin sepsis, infundiendo LCT al 20% a una velocidad de 2,6 mg/Kg./min. (100g/10h). En sendos grupos encontraron un aumento significativo de la PAPM y del Qs/Qt con una elevación de la resistencia vascular pulmonar (RVP) únicamente en el grupo séptico. En la hemodinámica no hallaron ningún otro cambio. Posteriormente, estudiaron el mismo efecto⁴¹² sobre una población de 19 pacientes con SDRA a una velocidad de 3,2 mg/Kg./min. (100g/8h). Constataron una disminución significativa de la relación PaO₂/FiO₂ y un incremento de la PAPM, Qs/Qt (más marcado en los pacientes sépticos) y RVP. Todos estos cambios fueron transitorios y revirtieron tras concluir la infusión.

Hwang et al⁴¹³ analizaron 48 pacientes clasificados en cuatro grupos: el primer grupo estaba compuesto por pacientes con fracaso respiratorio de causa infecciosa, el segundo grupo eran pacientes con broncopatía crónica descompensada, el tercer grupo presentaban un SDRA y por último un grupo control. Perfundiendo una emulsión lipídica de LCT 50 g/4h (3,2 mg/Kg./h), observaron una disminución de la relación PaO_2/FiO_2 , un aumento del $P(a-a)O_2$ y un aumento del Qs/Qt en el grupo de SDRA. En grupo control hallaron unos efectos totalmente inversos y ningún cambio en los otros grupos.

Mathru et al⁴¹⁴ estudiaron 15 pacientes con SDRA perfundiendo de manera aleatoria a una velocidad de 5,2 mg/Kg./min. (rápida) y 2,6 mg/Kg./min. (lenta) respectivamente una emulsión de LCT al 20%. En el grupo en que se aplicó la emulsión de forma rápida se vio un incremento de la PAPM y un aumento progresivo aunque no significativo de gasto cardiaco en un 16%. En el otro grupo se apreció un aumento de Qs/Qt con un descenso progresivo del gasto cardiaco en un 10% (no significativo). Asimismo, se analizaron los niveles plasmáticos de 6-Keto-PGF_{1α} y TXB₂ en ambos grupos sin hallar variaciones en las determinaciones. Pese a todo, se concluyó que la infusión lenta provocaba una vasodilatación pulmonar y un incremento de Qs/Qt mientras que la rápida inducía a una vasoconstricción con aumento de PAPM sin cambios significativos en la relación PaO_2/FiO_2 .

Es presumible afirmar que los efectos cardiopulmonares de la emulsiones lipídicas con LCT son dispares en relación con la dosis, velocidad de infusión y la patología de base de los individuos. Aun con todo, parece que podría haber un efecto más deletéreo en función de la existencia de vasoconstricción hipoxia preexistente. Sabido es que la vasoconstricción hipóxica pulmonar es el

principal factor que modula la distribución de la perfusión pulmonar y sirve para mantener el intercambio de gases mediante la regulación de la V/Q. De esta forma, el flujo sanguíneo pulmonar de las regiones hipóxicas con V/Q bajas se dirigiría por vasoconstricción local a áreas pulmonares más oxigenadas y con relaciones V/Q mejor proporcionadas y normales. Si administramos una emulsión lipídica con LCT perfundida de forma lenta produciríamos un incremento de los eicosanoides vasodilatadores, pudiendo inhibir o liberar esta vasoconstricción hipóxica compensadora y provocar un desequilibrio en la relación V/Q y más hipoxia arterial. No obstante, dadas las características de los estudios (inclusión escasa de pacientes, algunas muestras poco comparables, estudios antiguos, etc.) las conclusiones citadas siempre deben adaptarse y aplicarse con extrema cautela.

A partir de todas estas experiencias acumuladas y gracias a la progresión de los conocimientos del efecto fisiopatológico y del desarrollo tecnológico, se advirtió la necesidad de desarrollar nuevas emulsiones lipídicas con menor contenido de AGPI n-6. Actualmente estas emulsiones con alto contenido de AGPI n-6 serían poco aconsejadas en pacientes críticos o en cuadros clínicos que presenten altos niveles de agresión, especialmente en pacientes que padecen SDRA.

En consecuencia, la emulsión lipídica ideal se debería metabolizar fácilmente, presentar un reducido riesgo de estrés oxidativo. También sería deseable que no fuera proinflamatoria, más bien antiinflamatoria, ni tampoco inmunosupresora. Bajo estos requisitos se desarrollaron nuevas emulsiones que intentaban reducir los AGPI n-6. Pero, además, emulsiones que aportasen otras grasas con un perfil inflamatorio más beneficioso como ocurriría si se

aumentaba el aporte de n-3 para obtener ratios n-6/n-3 más equilibradas. Por último, si era necesario para evitar los daños de la peroxidación lipídica eran enriquecidas con antioxidantes⁴¹⁵.

3.3. Emulsiones lipídicas basadas en mezclas de triglicéridos de cadena larga y triglicéridos de cadena media (LCT/MCT) papel sobre la función respiratoria.

Al analizar específicamente el papel de las emulsiones lipídica con LCT/MCT en la función respiratoria, nos tropezamos con datos contradictorios, en ocasiones discrepantes y poco concluyentes.

Van Deyk et al⁴⁰⁴ estudiaron 16 pacientes críticos tras la administración de 0,24g/k/h, monitorizaron la PAP, índice de trabajo del ventrículo derecho (RVSWI) y DO_2 (A-a). No detectaron ningún cambio.

Radermache et al²⁴⁹, en una población de pacientes sépticos, vieron que la administración de una emulsión lipídica 20% MCT/LCT 50 g/4 h no provocaba ningún efecto sobre la hemodinamia pulmonar, ni sobre el intercambio de gases, ni en la relación V/Q ni siquiera sobre el perfil de eliminación urinaria de eicosanoides (Tx B_2 y 6-keto PGF $_{1\alpha}$).

Chassard et al⁴¹⁶ trataron 6 pacientes ventilados mecánicamente administrando el 50% de las calorías en forma de LCT y LCT/MCT de forma randomizada y secuencial a una dosis de 3 mg/Kg./h durante 8 h. Tras lo que observaron un aumento del VO_2 al recibir el tratamiento con LCT/MCT sin cambios en los parámetros de función pulmonar (producción de CO_2 , PaO $_2$ y PaCO $_2$).

Fiaccadori et al⁴¹⁷ administraron una emulsión MCT/LCT al 20% a una dosis 3,3 mg/Kg./min. (1 ml/Kg./h) durante 2 horas, en 12 pacientes, en el

postoperatorio de cirugía valvular. No se apreció ningún efecto sobre la hemodinamia sistémica pulmonar ni en la oxigenación. Únicamente se evidenció una disminución en la PaCO_2 durante y después de la infusión y un aumento del consumo periférico de oxígeno. Los autores insisten que no ejercen efectos negativos cardiopulmonares y son una fuente segura de grasas en el paciente crítico.

Masclans et al⁴¹⁸ en una población de 21 pacientes con SDRA se distribuyeron en tres grupos: el primer grupo tratado con LCT 20%, el segundo con LCT/MCT 20% y un grupo placebo (suero fisiológico) a una velocidad de infusión de 2 mg/Kg./h durante 12 h. Los autores observaron en el primer grupo tratados con LCT, un aumento del CI, del consumo y del transporte de oxígeno sin otros cambios en la oxigenación o en la hemodinamia pulmonar. En esta misma población analizaron el potencial efecto modulador sobre la síntesis de eicosanoides de las emulsiones lipídicas. Cabe subrayar que detectaron cambios en la diferencia sistémicopulmonar de 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$ ⁴¹⁹.

Smirtionis et al²⁶¹ trataron 21 pacientes sépticos con SDRA administrando el 50 % de las calorías no proteicas en forma de emulsión lipídica en 10 pacientes tratados con LCT 20% y 11 con LCT/MCT 20%. A los pacientes tratados con LCT se les halló un incremento de SvO_2 , Qva/Qt , PAPM y un deterioro en la oxigenación. En los tratados con LCT/MCT, se observó un aumento de consumo de oxígeno. Los autores concluyeron que estas alteraciones podían ser de enorme importancia en pacientes con la función respiratoria muy deteriorada.

Con un tratamiento similar al del anterior estudio, estos mismos autores²⁵⁷ analizaron 9 pacientes con pancreatitis y SDRA. Mientras que en el grupo tratado con LCT hallaron un aumento del Qva/Qt , PAPM y un deterioro de la

oxigenación, en el grupo LCT/MCT vieron un incremento de VO_2 , del CI y también en la producción de CO_2 .

Faucher et al⁴²⁰ administraron en 18 pacientes con SDRA una emulsión con LCT y posteriormente LCT/MCT durante 6 h a una dosis de 1 mg/Kg./h con un intervalo de lavado entre los dos tratamientos. No apreciaron ningún deterioro durante la administración de LCT, aunque durante la de LCT/MC observaron una mejoría de la oxigenación y un aumento del DO_2 .

Por su parte, Lekka et al⁴²¹ siguieron la evolución de 13 pacientes con SDRA. Entre ellos 8 pacientes fueron tratados con una emulsión LCT/MCT y 5 placebos y 6 sin SDRA. En los pacientes con SDRA, la administración de la emulsión lipídica provocó un deterioro de la oxigenación (PaO_2), la compliancia, la RVP. En el lavado broncoalveolar se evidenció un aumento en la concentración de proteínas totales y de fosfolípidos, de la actividad de la fosfolipasa, del PAF y neutrófilos. Tales cambios no se apreciaron en los otros grupos. Por todo ello, deducen que la administración de triglicéridos de cadena larga en los pacientes con SDRA provoca alteraciones en la función pulmonar y hemodinámica.

Conviene añadir que la velocidad en que se administran las perfusiones parece jugar papel nada desdeñable. Suchner et al⁴²² estudiaron 18 pacientes (10 sepsis grave y 8 con SDRA). Recibieron la emulsión lipídica (0,4 x gasto de energía en reposo) durante 6 horas [infusión de grasa rápida (IR)] o 24 horas [infusión de grasas lenta (IL)] junto con un régimen de nutrición parenteral de rutina. En el grupo de SDRA, la ratio 6-keto-PGF_{1 α} /TxB₂ (P/T ratios) P/T aumentó en la IR, también aumentaron el shunt pulmonar, la $D(A-a)O_2$, la diferencia tensión de oxígeno [$P(Aa)O_2$] / PaO_2 , el IC, disminuyendo la RVP y

la PaO_2/FiO_2 . Después de la IL, se detectó una disminución de P/T acompañado por una disminución de la fracción de shunt pulmonar, también una disminución de $[P(Aa)O_2] / PaO_2$, y un aumento de PaO_2/FiO_2 . Observaron unas correlaciones entre las concentraciones en plasma de 6-Keto-PG F1 α o TXB $_2$ y las alteraciones de la función pulmonar durante la infusión de grasa rápida y lenta, respectivamente. El grupo afecto de sepsis sufrió menores cambios. De esto se desprende que la hemodinámica pulmonar y el intercambio gaseoso están relacionados con los cambios de los niveles de prostanoïdes arteriales en pacientes con SDRA, dependiendo de la velocidad de infusión de grasa. En el SDRA, cambiando el equilibrio de la PGI $_2$ y TxA $_2$ se puede modular el intercambio de gases, presumiblemente a través de la interferencia con la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Posteriormente estos autores lograron correlacionar la elevación de eicosanoides con los niveles de AG libres⁴²³.

Nuevamente resulta difícil extraer conclusiones de estos estudios específicamente diseñados para estudiar el efecto de las emulsiones con LCT/MCT en los pacientes con SDRA. Las diversas pruebas realizadas aportan datos contradictorios y poco concluyentes, presumiblemente atribuibles a las importantes limitaciones de la metodología utilizada. A saber, desde, las heterogéneas características de los pacientes estudiados hasta las diferentes dosis administradas y usadas.

3.4. AGPI n-3 en el SDRA.

En el SDRA predomina una importante respuesta inflamatoria en que se produce una de gran cantidad de radicales libres y aparece un edema con

incremento de la permeabilidad e hipoxemia importante. En este escenario de respuesta inflamatoria y aumento de permeabilidad, los eicosanoides derivados del AA desempeñan un rol determinante.

Al repasar el efecto de las diferentes estrategias de nutrición en el paciente crítico en general, y en el SDRA en particular, las emulsiones lipídicas derivadas del AS ricas en AGPI n-6 serían una fuente excepcional de AA que se incorpora fácilmente a las membranas celulares siendo el sustrato para la producción de los eicosanoides proinflamatorios. Esta estrategia sería como “añadir gasolina al fuego”, valga la metáfora. Pese a que los estudios que analizan el impacto de las emulsiones lipídicas en el SDRA no muestran resultados concluyentes, el uso de los AGPI n-6 quizás no favorecerá la potencial mejoría clínica. Sin embargo con ella se aspira únicamente a garantizar el aporte de ácidos grasos esenciales sin mitigar la respuesta inflamatoria.

Las otras alternativas, como por ejemplo disminuir el aporte de AGPI n-6 con la adición de MCT, no nos aportan ningún beneficio en este intento de minimizar la respuesta inflamatoria, simplemente evitaríamos su aumento. Respecto a las EBAO no disponemos de suficiente información clínica. No obstante, desde el punto de vista fisiopatológico tampoco parecen sugerir grandes beneficios.

Los AGPI n-3 derivados del AP parecen ser la tabla de salvación tal y como analizamos. A pesar de la poca calidad de los estudios, tenemos la evidencia de que son capaces de modificar la respuesta inflamatoria y mejorar el pronóstico en los pacientes críticos. En esta apartado exploraremos el papel de los AGPI n-3 en el SDRA que constituye una de las piedras angulares de la presente tesis.

Al competir con las AGPI n-6 minimizando la síntesis de eicosanoides proinflamatorios y favoreciendo la síntesis de eicosanoides de baja potencia inflamatoria (sin olvidarnos de los otros importantes efectos antiinflamatorios), los AGPI n-3 son los candidatos ideales para el soporte nutricional en los pacientes con SDRA. Esta posibilidad que ya fue postulada en la última década del siglo pasado⁴²⁴.

La casi totalidad de estudios que has abordado el efecto de la adición de AGPI n-3 en pacientes con SDRA se han realizado mediante el uso de nutrición enteral y fórmulas complejas, ricas en EPA, DHA, ácido gamma-linolenico (GLA) y elevadas concentraciones de antioxidantes como la vitamina C, E y betacarotenos. Dado este hecho ha resultado muy difícil extraer conclusiones del verdadero papel del AGPI n-3 en el SDRA⁴²⁵⁻⁴³¹. La vía parenteral con AP prácticamente no ha sido estudiada en poblaciones con SDRA^{330,341,432}.

Las nutriciones estudiadas, además de derivados de AP, son ricas en GLA que es un AGPI n-6 que se encuentra en el aceite de onagra, semillas de grosella negra y aceite de borraja. Se convierte rápidamente en ácido Dihomo-γlinoleico que es incorporado de forma veloz dentro de los fosfolípidos de las células inmunes⁴³³. Paradójicamente, en contra de lo esperado, reduce la disponibilidad de AA y la síntesis de sus derivados por mecanismos nada claros. Además, es el sustrato para la síntesis de mediadores lipídicos con mejor perfil inflamatorio como la PGE₁ (que es sabido que es un potente vasodilatador⁴³⁴). Algunos estudios con animales sugieren que podría tener un efecto aditivo al EPA y DHA⁴³⁵.

3.4.1. Estudios experimentales.

Diversos autores han analizado pormenorizadamente el efecto de esta estrategia de nutrición en modelos animales.

Palombo et al⁴³⁶, en una muestra de ratas alimentadas con tres regímenes LA vs EPA vs GLA, estudiaron su incorporación y el desplazamiento del LA y del AA de los macrófagos de diferentes tejidos. Observaron un desplazamiento significativo del AA en las ratas alimentadas con EPA y GLA a partir del tercer día.

Mancuso et al⁴³⁷ llevaron a cabo un estudio animal en ratas con un modelo ALI por endotoxina por salmonella, alimentadas con tres regímenes de ácidos grasos, aceite de maíz, 97%/AP, 20%/AP 20%+aceite de borraja (AB) 20%, durante 21 h. En el líquido del lavado broncoalveolar, la población tratada con AP-AB presentó menores concentraciones de fosfolípidos del AA, mayores de EPA, DHA, Ácido dihomo- γ -linolénico. En relación a las ratas alimentadas con aceite de maíz, la endotoxina aumentó significativamente los niveles de lavado broncoalveolar de LTB₄, LT C₄/D₄ y TXB₂. Este aumento no se observó en las de las otras nutriciones. La actividad de la mieloperoxidasa del pulmón fue menor en el AP o AP+AB. El TNF α y MIP-2 no se modificó de forma significativa. En definitiva, los autores concluyeron que AP+AB podría mitigar la LPA mediante la supresión de los niveles de eicosanoides proinflamatorios (pero no TNF α o MIP-2) en lavado broncoalveolar y una reducción de los neutrófilos en el pulmón.

Palombo et al⁴³⁸ en modelo animal de ratas con tres regímenes LA vs EPA vs GLA también demostró una rápida incorporación de estos ácidos grasos a las membranas de macrófagos alveolares.

En una población de ratas con un modelo endotóxico, Mancuso et al⁴³⁵ estudiaron cuatro estrategias de nutrición con grasas; aceite de maíz 97%, 20% AP, 20% AP+5% AB, o 20% AP+20% AB. Con la administración del AP o AP y dietas con aceite de borraja, en comparación con el aceite de maíz, hallaron una menor intensidad en la permeabilidad microvascular pulmonar de proteínas y se redujo el grado de hipotensión. La reducción en la síntesis de mediadores derivados del AA; LTB₄, LTB₂, TXB₂ y PGE₂ a partir de macrófagos alveolares estimulados fue indicativa de una disminución en el AA y el aumento de EPA y DHA en los fosfolípidos de la membrana celular.

Siguiendo la línea anterior, en un modelo de ratas con endotoxina, Palombo et al⁴³⁹ estudiaron la diferente incorporación en las membranas de las células inmunes de dos regímenes LNA vs EPA+GLA y un control con una dieta rica en LA. Detectaron que en el grupo EPA+GLA había un mayor porcentaje de EPA, GLA y dihomog-LA. En la dieta LNA tenían niveles bajos de ácido estearidónico, EPA y otros AGPI n-3. El grupo LA tenían niveles bajos de GLA y dihomog-LA. Dedujeron que las dietas LNA o LA no son tan eficaces como las enriquecidas con EPA+GLA para incorporar EPA o en dihomog-LA y desplazar AA de los fosfolípidos de macrófagos.

También con ratas, Palombo et al⁴⁴⁰, administrando regímenes de LA vs EPA vs EPA+GLA, analizaron la modulación de la síntesis eicosanoides en macrófagos alveolares. En las dietas EPA y EPA+GLA presentaron menores niveles de AA y mayores de EPA, GLA, TXB₂/B₃, LT B₄/B₅, E₂/E₁ y PG respecto a la dieta LA. Además, los animales tratados con EPA+GLA presentaron mayores niveles de PGE₁ respecto las otras dos dietas. Los autores concluyeron que, a corto plazo, la alimentación enteral con EPA o EPA

enriquecido con GLA modula rápidamente la composición de ácidos grasos de los fosfolípidos de macrófagos alveolares. Además, promueven un cambio hacia la formación de eicosanoides menos inflamatorias por los macrófagos estimulados. Aun así no detectaron alteraciones en su capacidad bacteriana con ninguna de las dietas.

En un modelo porcino endotóxico, Murray et al⁴⁴¹ estudiaron el efecto sobre el intercambio de gases prealimentando con AL vs EPA vs EPA+GLA durante 8 días. Observaron una menor hipoxemia y menor síntesis de TXB₂ en el grupo EPA y EPA +GLA correlacionándose los niveles de TXB₂ con la atenuación de las RVP. Los autores destacan que las dietas enterales enriquecidas en EPA + GLA mejoraban el intercambio de gases. Presumiblemente, en parte, a través de una modificación de la producción de TXB₂ con una disminución en la resistencia vascular pulmonar y un incremento de IC, durante ALI.

A modo de conclusión de estos variados estudios animales con modelos de ALI, se puede afirmar que las nutriciones con EPA, DHA, GLA y antioxidantes administradas por vía enteral son capaces de modificar la síntesis de eicosanoides derivados de AA hacia otros con menor poder proinflamatorio. Se provocaría, así, una menor síntesis de citoquinas, un menor daño pulmonar y una mejoría clínica de los animales.

3.4.2. Estudios en humanos.

Tras estos prometedores estudios en animales se han realizado diferentes estudios en humanos a fin de demostrar estas ventajas en humanos. Gadek et al⁴²⁵ realizaron el primer gran estudio clínico que incluían 146 pacientes con SDRA, administrando dos regímenes EPA+DHA+GLA (7g/3g/6g) vs aceite de

maíz (96.8% LA) + lecitina de soja 3.2%. Se trataba de nutriciones con alto contenido en grasas y escaso en hidratos de carbono. Se excluyeron 48 pacientes. En el estudio biológico se pudieron analizar 98 pacientes. Todos fueron objeto de análisis para controlar el desenlace. Se realizaron lavados broncoalveolares los días 4 y 7. Observaron en el grupo EPA-DHA-GLA una mejoría en la oxigenación los días 4 y 7, una reducción del recuento de neutrófilos (como marcador de inflamación pulmonar) el día 4, una disminución de la duración de la ventilación mecánica, y de la estancia en UCI, una progresión del fracaso de nuevos órganos y de la mortalidad (25% vs 16%). Gadek et al concluyeron que ésta era una nutrición segura en pacientes con SDRA. Destaca que los pacientes con relación $PaO_2/FiO_2 < 100$ fueron excluidos del estudio.

Elamin et al⁴⁴², estudiando una reducida muestra de 16 con SDRA describieron una mejoría de la NE con EPA+GLA sobre el intercambio gaseoso, reducción en la estancia en la UCI. Además, advirtieron una reducción del APACHE score al 4º día de iniciar la nutrición enteral y una disminución en la intensidad del fracaso multiorgánico 28 días después de la iniciación la NE.

En pacientes con ALI/SDRA y con unas dietas similares al trabajo anterior, Singer⁴²⁶ estudio 100 pacientes durante 14 días. En el grupo EPA/DHA/GLA se dio una menor duración de la ventilación mecánica, una mejor oxigenación en los días 4º y 7º pero no en el 14 y una mejoría de la mecánica pulmonar. Sin embargo, destacaba una mortalidad a los 3 meses del 75 % en ambos grupos.

Pontes-Arruda et al⁴²⁷ aplicaron, en pacientes con SDRA sépticos en ventilación mecánica, dos estrategias EPA+DHA+GLA vs 55.8% aceite de canola / 20%MCT / 7% aceite de cártamo/ 3.2% lecitina de soja. Observaron

una mejoría en la oxigenación, una reducción de la duración de la ventilación mecánica, así como de la estancia en UCI y una menor progresión de la disfunción orgánica. Cabe subrayar que todos los pacientes incluidos en el estudio toleraban las dosis plenas de nutrición.

Este mismo autor⁴²⁴ realizó un metanálisis evaluando los artículos previamente nombrados analizando 296 pacientes. Llega a la conclusión que el aporte de la nutrición supone una disminución del 60% de la mortalidad, una considerable mejoría de la oxigenación, una menor progresión de la disfunción orgánica, de la estancia en UCI y duración de la ventilación mecánica.

Posteriormente se publicaron dos subestudios del estudio de Gadek et al^{443,444}, mostrando una reducción de la IL-8 (citoquina proinflamatoria) y una tendencia en la reducción de los niveles de IL-6, LTB₄, TNF α . Al centrarse en el análisis del estatus de antioxidantes, comparándolo con voluntarios sanos, tras recibir la NE a estudio los niveles de estrés oxidativo no se redujeron en los días 4 y 7. Sin embargo, se observó una normalización de β -caroteno y α -tocoferol. Por tanto, podría haber una protección a la peroxidación lipídica.

Al analizar los tres grandes estudios prospectivos, en todos se administró a modo de nutrición estudio el mismo producto comercial (Oxepa[®] Abbott Nutrition, Abbott Laboratories, Columbus, OH, USA), dos eran unicéntricos y solamente uno multicéntrico (5 centros en USA), con un número de pacientes incluidos entre 100-165. La dieta control isocalórica e isonitrogénica Pulmoncare[®] Abbott Nutrition, Abbott Laboratories, Columbus, OH, USA, contenía elevadas cantidades de grasa (hasta el 50% de los requerimientos energéticos en 2 de ellos) y con alto contenido en LA. Ésta no sería una dieta control adecuada con los conocimientos que poseemos actualmente. Por tanto,

se penalizaba al grupo control. Además, la dieta estudio posee diversos farmaconutrientes como vitaminas, antioxidantes en altas dosis. En consecuencia, es difícil establecer cuál es el beneficio real de cada uno de los “inmunocomponentes” de forma separada, en especial los AGPI n-3 derivados de AP o el beneficio real de estas nutriciones sería la suma total de todos los componentes. Otra severa limitación de los trabajos sería que no aportan información sobre el manejo clínico (características de la ventilación mecánica, balances, etc.) de los pacientes estudiados, que actualmente sabemos que juegan un papel crucial en el desenlace de los pacientes con SDRA.

A fin de evitar algunos sesgos anteriormente reportados (en especial el problema de la mezcla de inmunonutrientes), se han diseñado diversos proyectos en los que se administraban AGPI n-3 de forma separada como fármacos.

Rice et al^{428,429} realizaron el OMEGA study/EDEN study (Early Versus Delayed Enteral Feeding and Omega-3 Fatty Acid/ Antioxidant Supplementation for Treating People With Acute Lung Injury or Acute Respiratory Distress Syndrome). Se trataba de un estudio prospectivo, aleatorizado. Analizaban el efecto de una nutrición enteral trófica vs completa los 6 primeros días. Este ensayo se llevó a cabo simultáneamente con una prueba de omega-3, GLA y antioxidantes. El objetivo principal fue analizar la duración de la ventilación mecánica y de la mortalidad hospitalaria. Se suplementaban los AGPI n-3, GLA y antioxidantes a la alimentación habitual (no utilizaban un producto comercial). Esta diferencia es importante en el diseño del ensayo, al contrario que los anteriores que se administraban de forma continua.

Tabla 12. Nutrición enteral con AGPI n-3 en el SDRA.

	Gadek ⁴²⁵	Singer ⁴²⁶	Pontes-Arruda ⁴²⁷	ARDSnet EDEN omega ^{428,429}	Stapleton ⁴³⁰
Tipo Pacientes	Multicéntrico SDRA 146	Unicéntrico ALI 100	Unicéntrico Sepsis severa/ shock séptico 165	Multicéntrico SDRA/ALI 272	Multicéntrico ALI 100
Intervención	AGPI n-3 +Antioxidantes	AGPI n-3 +Antioxidantes	AGPI n-3 +Antioxidantes	AGPI n-3 +Antioxidantes	AGPI n-3
Lípidos administrados					
EPA (g/d)	6,9	5,4	4,9	6,8	9,7
DHA (g/d)	2,9	2,5	2,2	3,4	6,75
GLA (g/d)	5,8	5,1	4,6	5,9	
Administración AGPI n-3	Continua	Continua	Continua	Bolus	Bolus
Fórmula control	Rica en grasas (AGPI 6,9)	Rica en grasas (AGPI 6,9)	Rica en grasas (AGPI 6,9)	Ricas en hidratos de carbono	Salino
Ventilación	No controlada	No controlada	No controlada	6 mL/Kg.	6 mL/Kg.
Aporte fluidos	No controlados	No controlados	No controlados	Conservadores	Conservador
Desenlace					
Mejoría oxigenación	X	X	X	-	-
Reducción días VM	X	X	X	X	-
Reducción estancia UCI	X	X	X	X	-
Reducción fallo nuevos órganos	X	No aportado	X	-	-
Reducción mortalidad 28 d	-	X	X	-	-

El aporte se inicio en las 48 primeras horas de evolución del ALI. Los participantes asignados a la NE inicial recibieron alimentación a 10 ml/h durante 144 horas, siempre que se recibiera ventilación mecánica. Después de

144 horas, la velocidad de alimentación se incrementó para conseguir un aporte completo de calorías. Los participantes asignados a una NE con aporte calórico completo recibieron alimentación a 25 ml/h y la tasa de alimentación se aumentó progresivamente en dosis de 25 ml cada 6 horas hasta alcanzar la dosis requerida. Los suplementos de AGPI n-3+antioxidantes vs placebo fueron administradas con una jeringa en el tubo de alimentación del participante cada 12 horas hasta el día 21 o bien hasta la interrupción de la ventilación mecánica. Pese a que la previsión inicial era incluir 1000 pacientes, tras incluir 272 finalmente se interrumpió el estudio por futilidad. Se observó una mortalidad a los 60 días del grupo control 16,3% vs 26.6% en el grupo tratamiento. Los pacientes del grupo tratamiento requirieron significativamente menos días de ventilación mecánica dentro de los primeros 28 días (14 días, vs 17,4 días), menos días de ingreso en UCI dentro de los 28 días (13,9 días vs 16,8 días), una menor progresión de la disfunción orgánica y una mayor tasa de diarreas. Los autores afirman que no aportaba beneficios y lo justifican por una potencial peor tolerancia de la nutrición respecto a los estudios previos. Cabe apuntar a favor del estudio que tenía una mayor incidencia de diarreas, mejor elección de la dieta control con menor efecto inflamatorio respecto a los estudios previos, más control en las características de la ventilación mecánica y en la administración de los fluidos respecto a los estudios previstos. Algunos expertos opinaron que el método de administración en bolus mitigó la modulación de la respuesta inflamatoria. El grupo control recibió hasta 20 g de proteínas/ día adicionales pudiendo influir favorablemente los resultados de ese grupo. La administración de AP en pacientes muy catabólicos provocó que

posiblemente se desviasen a la obtención de calorías en lugar de almacenarse en las membranas y poder así desempeñar su papel antiinflamatorio.

Stapleton et al⁴³⁰ estudiaron si la AP sólo mejoraba la inflamación pulmonar o sistémica. Estudiaron 100 pacientes con ALI administrándoles un régimen enteral (9,75g EPA y 6,75g DHA/día) vs placebo en forma de salino durante 14 días. El régimen dietético era decidido por su equipo médico habitual. Analizaron diferentes mediadores inflamatorios en el lavado broncoalveolar (IL-6, IL-8, MCP-1, LTB₄, PMN) y en sangre (IL-6, IL-8, SP-D, LTB₄, wWF) los días 0, 4 y 8. No apreciaron una disminución en los mediadores inflamatorios en el lavado broncoalveolar o en la sangre, ni una disminución en la duración de la ventilación mecánica, ni en la estancia en UCI o en la progresión de la disfunción orgánica ni en la mortalidad. Los autores especulan sobre las causas de estos resultados desfavorables y señalan que en otros estudios el grupo control recibía NE perjudiciales. La mejoría no se podría atribuir al AGPI n-3 sino a otras sustancias de las otras dietas con GLA o antioxidantes o a la combinación en sí. Se desconoce la dosis óptima de AGPI n-3. El hecho de aportar el AP en bolus y no incluirlo en la nutrición, la elevada incidencia de ALI de origen traumáticos, es sabido que provocan poca lesión endotelial y respuesta inflamatoria.

Grau et al⁴³¹ estudiaron la incidencia de disfunción orgánica y las infecciones nosocomiales en pacientes sépticos con ALI/SDRA. Analizaron 132 pacientes tratados con EPA/GLA vs nutrición convencional, observando una tendencia a la disminución del SOFA, una menor estancia en UCI aunque no significativa, sin diferencias en la oxigenación ni en la incidencia de infecciones.

En un reciente estudio⁴⁴⁵ se indaga si era factible administrar NE con AGPI n-3+GLA+antioxidantes en una población pediátrica con ALI/ASDRA. Además, se evaluó el impacto de este enfoque en la alteración de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos. Estudiaron 65 niños. La nutrición fue bien tolerada, no se observaron alteraciones en la función renal, hepática, ni otros parámetros analíticos. En los días 4 y 7 evidenciaron un aumento de EPA y GLA y marcadores antiinflamatorios.

Además, se han descrito otros efectos beneficiosos de los AGPI n-3 en especial del EPA en “síntomas” de especial importancia en los pacientes con SDRA. Estudios animales de sepsis por LPS parecen minimizar el daño sobre el diafragma⁴⁴⁶.

La nutrición enteral con dietas ricas en AGPI n-3 y con otros potenciales inmunomoduladores, con una base fisiopatológica robusta y unos prometedores estudios animales, tuvo un comienzo esperanzador al diseñarse los primeros estudios en humanos. Desgraciadamente, a raíz de diferentes estudios publicados en los últimos años, con estrategias de nutrición más complejas se han abierto muchos interrogantes sobre su verdadero impacto en el desenlace de los pacientes con SDRA. Esto nos obliga a replantear la estrategia de soporte nutricional por vía oral en estos pacientes. Tanto es así, que algunas sociedades científicas como la canadiense están disminuyendo el grado de evidencia de estas estrategias nutricionales.

Los motivos de estos fracasos podrían estar en una mala elección de la nutrición control con perfiles altamente proinflamatorios. Este problema se observa especialmente en los primeros estudios. También los primeros ensayos no aportan información sobre la estrategia de soporte médico como

características de la ventilación mecánica, balances etc. Seguimos sin conocer el momento óptimo para iniciar el aporte, la dosis y la duración del tratamiento. En definitiva, necesitamos más estudios para poder ubicar adecuada y asertivamente su verdadero espacio en la clínica diaria.

3.4.3. Emulsiones lipídicas basadas en AGPI n-3 en el SDRA/ALI.

Existe una extensa literatura que repasa los efectos favorables que las nutriciones enterales enriquecidas con AP podrían tener en las “dietas inmunomoduladores globales”. En los escasos estudios que administran solo AP por vía enteral, sin otras sustancias potencialmente inmunomoduladoras, los autores no obtienen mejorías en el perfil inmunomodulador ni en los parámetros clínicos. Los investigadores lo atribuyen, entre muchos otros motivos, al desconocimiento de las dosis óptimas y a potenciales problemas en la absorción, común denominador en los pacientes críticos. Se puede concluir que a pesar de que los ácidos derivados del AP presentan enormes ventajas fisiopatológicas, la vía digestiva no parece que sea siempre la mejor alternativa en el paciente crítico. La vía parenteral ofrece diversas ventajas. El 100% de la dosis podría ser utilizable y así garantizar su potencial utilización en la casi totalidad de los pacientes con SDRA. Añadida a la anterior, otra enorme ventaja sería la rápida incorporación a las membranas celulares y su rápido efecto inmunomodulador. Estudios animales y en humanos avalan su efecto modulador a las pocas horas de su administración^{447,448}. Sin olvidar que existen datos epidemiológicos que nos confirman una excelente tolerancia incluso a dosis muy altas (>2 g/Kg./d) posiblemente mucho mejor que las emulsiones lipídicas previas⁴⁴⁹.

Gran cantidad de estudios en modelos animales han abordado el efecto de los AGPI n-3 en SDRA.

Al centrarnos en el efecto de las emulsiones lipídicas enriquecidas con AGPI n-3 en el SDRA, si bien encontramos múltiples estudios en modelos animales, como describimos previamente en las “dietas inmunomoduladores globales”, hallamos escasos ensayos clínicos en humanos.

En un modelo de animal de sepsis-ALI⁴⁵⁰ (E coli hemolisina (HlyA) que provoca vasoconstricción mediada por TX y edema mediados por prostanoïdes) en pulmones de conejos perfundidos, al administrar AA provocó un aumento de la fuga vascular, un aumento de LTB₄ y un cambio en la generación de CysLT. La administración de EPA provocó un bloqueo en la generación de LT de la serie 4 y una liberación dependiente de la dosis de LTB₅, LTC₅, y LTE₅. Además antagonizaba el aumento de la fuga vascular provocado por el AA y aumentaba la generación de LT de la serie 5. Por tanto, la fuga capilar del AA mediada por LT de la serie 4 es mitigada, así como la síntesis de sus mediadores lipídicos por el EPA.

En un modelo similar al anterior estudio⁴⁵¹, expusieron el pulmón a varios ácidos grasos: AA, EPA, PAL, AO y ácido eicosatrienoico (ETA). Al medir la potencia vasoconstrictora, el AA presentó mayor poder vasoconstrictor, a gran distancia, ETA<PAL<AO<EPA. Todos los AG provocaron la liberación de TxA₂ y PGI₂ pero con mayor intensidad en el AA seguido del ETA<PAL<AO y en mucha menor medida de EPA. Además, provocó la liberación de grandes cantidades de TXA₃ y PGI₃, que no se detectaron en respuesta a los otros AG. En consecuencia, los AGPI n-3 derivados del AP son los ácidos grasos con mayor poder inmunomodulador; provocarían menor alteración del lecho

vascular pulmonar, una menor liberación de eicosanoides proinflamatorios y mayor de eicosanoides con escaso poder inflamatorio. Resultados similares se pueden encontrar en otros estudios de diseño similar que intentan calcular la reactividad vascular mediada por TX. El AA incrementaba la liberación de TXB₂ y la reacción vascular, esta liberación de TXB₂ no desapareció, si bien se observó una menor reactividad vascular tras administrar EPA, así como la liberación de TXB₃⁴⁵².

En un modelo similar de sepsis ALI estudiaron la síntesis de LTB₄, LTE₄, y 5-HETE, amplificándose al administrar AA. Al suministrar EPA se observó una gran síntesis de LT de la serie 5. Al administrar de forma conjunta (EPA y AA) como en hallazgos anteriores, predominaba la síntesis de mediadores de la serie 5. Por tanto, en modelos de agresión, las células en similares situaciones predominan como sustrato el EPA y la síntesis de sus derivados menos proinflamatorios⁴⁵³.

El predominio de EPA frente al AA se observó en otros modelos de lesión. Tras administrar PAF y AA, predominó la síntesis de LT de la serie 4 de CysLT. La administración de PAF+EPA provocó la síntesis de los mediadores de la serie 5. Los autores concluyeron que la síntesis de mediadores lipídicos en este modelo dependía del precursor intravascular de que se dispusiera en cada momento⁴⁵⁴.

Confirmando la preponderancia de los AGPI n-3 derivados del AP sobre el AA, en un modelo *in vitro* de cultivos de alveolares estimuladas con LPS eran expuestas a diferentes proporciones de DHA/AA. Los autores observaron en proporciones 1:1 y 1:2 una disminución en la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6, IL-8) y un aumento de las citoquinas

antiinflamatorias IL-10. Al aumentar la concentración de AA se observó un cambio de perfil predominando la liberación de citoquinas proinflamatorias⁴⁵⁵.

Al intentar contrastar estos prometedores datos de los estudios experimentales, al contrario de lo comentado en el apartado de la nutrición enteral, existen escasos estudios que evalúen el impacto de las emulsiones lipídicas con AGPI n-3 derivadas del AP en los pacientes con SDRA. Wang et al³³⁰ estudiaron 40 pacientes con pancreatitis aguda. Fueron nutridos con un régimen AS vs AS/AP (50:50) a una dosis 1 g/Kg./d (0,15 g/k/d de AP) durante 5 días. La NP suplementada con AGPI n-3 derivados del AP disminuyó la respuesta hiperinflamatoria en forma de disminución de IL-6 y PCR, así como un aumento de EPA en la pancreatitis aguda grave. Además, detectaron una mejoría de la función respiratoria en forma de incremento de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ y una reducción del tiempo de técnicas continuas de reemplazo renal. Estos hallazgos sugieren que la respuesta sistémica a la pancreatitis y lesión de órganos es atenuada por el efecto modulador de los AGPI n-3 derivados del AP.

Barbosa et al³⁴¹ estudiaron 25 pacientes sépticos/SRIS con necesidad de NPT administrando un régimen de AS/MCT (50:50) vs AS/MCT/AP 40/50/10 durante 5 días. En el grupo tratado con AP se observó un aumento de EPA, (sin efectos en el DHA), una disminución de IL-1, IL-6, IL-10, $\text{TNF}\alpha$ (sin cambios en el LTB_4 y PGE_2), una mejoría de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al 6º día y un menor porcentaje de pacientes con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$. En la duración de la ventilación mecánica, la estancia en UCI y la mortalidad no se observaron diferencias significativas. Los pacientes supervivientes presentaron una menor estancia en hospital. Atribuyen un mayor beneficio clínico al EPA que al DHA. Destacan que el

estudio presentaba importantes limitaciones, como el pequeño tamaño muestral, una gran diferencia de edad entre ambos grupos (mayor en el grupo AGPI n-3) y peor control glicémico en el grupo AGPI n-3.

Gupta et al⁴³² con un planteamiento diferente comparó dos estrategias de nutrición en 61 pacientes con ALI; nutrición enteral standard isonitrogénica e isocalórica vs nutrición enteral y por vía parenteral omega 3 al 10% (Omegaven[®] Freseniu Krabi) durante 14 días. En el decimocuarto día se observó una mejoría en la oxigenación en el grupo AGPI n-3 respecto al de control aunque sin alcanzar significancia estadística. No apreciaron cambios en la duración de la ventilación mecánica, de la estancia UCI, de la hospitalaria y de la mortalidad a los 28 días. Los autores especulan como causas del fracaso de la intervención en un mayor grado de hipoxemia en el grupo tratamiento, el tipo de aporte lipídico en el grupo control (LCT/MCT) respecto a estudios anteriores (LCT), la vía de administración de los AGPI n-3 respecto a estudios positivos (enteral) y la composición (dietas con antioxidantes y GLA)

Es presumible afirmar que existe una sólida base fisiopatológica que nos indica que los AGPI n-3 derivados del AP devienen una estrategia muy adecuada para tratar los pacientes con SDRA. Existe una amplia bibliografía que demuestra el impacto de las emulsiones lipídicas con AGPI n-3 derivadas del AP sobre la inmunomodulación en el paciente crítico. Asimismo, en pacientes con SDRA el aporte por vía enteral de AGPI n-3, GLA y antioxidantes podrían proporcionar una mejoría clínica y sobre la inmunomodulación. No obstante, prácticamente no existe información de las emulsiones lipídicas con AGPI n.3 derivadas del AP administradas por vía parenteral, sobre el potencial inmunomodulador y su impacto sobre la clínica en pacientes con SDRA. Resulta

imprescindible explorar esta vía en una entidad con una respuesta inflamatoria tan severa como es el SDRA, pudiendo modificar la historia evolutiva de la enfermedad. No cabe duda que profundizar en una de sus dianas como son los eicosanoides nos ayudara a aumentar el conocimiento fisiopatológico del SDRA y mejorar así su tratamiento, que es, en definitiva, nuestro interés principal.

III. Justificación, hipótesis y objetivos.

- **Justificación de la tesis.**

El SDRA continúa siendo un problema de primer orden en nuestro medio, tanto por su alta morbilidad como por el elevado coste y el consecuente consumo de recursos. En las últimas décadas hemos avanzado mucho en el conocimiento fisiopatológico del SDRA, posibilitando el diseño de una amplia variedad de estrategias terapéuticas que en general han tenido un escaso impacto sobre la mortalidad^{25,75,185}.

Dentro de los múltiples mecanismos que inciden en la compleja respuesta inflamatoria que provocan el SDRA, los eicosanoides podrían jugar un relevante papel⁷⁹. Actualmente sabemos que los eicosanoides son unos mediadores lipídicos derivados de los fosfolípidos de las membranas celulares con una potente actividad biológica, fundamentalmente relacionada con fenómenos inflamatorios y vasomotores³¹⁴. Sabido es que el pulmón es un órgano implicado en el metabolismo de los eicosanoides que participan de forma muy activa en los fenómenos inflamatorios pulmonares. Este hecho ha sido bien documentado en diferentes patologías respiratorias de base inflamatoria como el asma bronquial. Al circunscribirse en el SDRA, todavía existen importantes lagunas en el conocimiento del papel fisiopatológico que juegan las distintas familias de eicosanoides y su potencial papel pronóstico.

Los eicosanoides proceden de la metabolización de ácidos grasos de las membranas celulares, en especial del ácido araquidónico [lípidos derivados del ácido linoleico (AGPI n-6) del cual proceden eicosanoides con una enorme actividad biológica].

Las emulsiones lipídicas clásicamente administradas a los pacientes críticos están basadas en aceite de soja, ricas en AGPI n-6. Así se garantiza un aporte de ácidos grasos esenciales y una administración de calorías, no en forma de hidratos de carbono, pero podrían influir negativamente, especialmente en la función inmune y respiratoria. Para minimizar el aporte de AGPI n-6 se han diseñado diferentes estrategias como sustituir un porcentaje de estos ácidos grasos por triglicéridos de cadena media al ser de rápida metabolización y no influir sobre la síntesis de eicosanoides. Desgraciadamente, los estudios clínicos no han podido demostrar una clara ventaja de estas emulsiones lipídicas. Posiblemente por que disminuyendo únicamente el aporte de AGPI n-6 no modifica el perfil proinflamatorio de estos eicosanoides²⁴⁶.

A su vez, sabemos que los eicosanoides derivados de los AGPI n-3 (derivados del aceite de pescado) son mediadores lipídicos con una menor actividad biológica inflamatoria (o mayor antiinflamatoria). Las diferentes familias de eicosanoides comparten las mismas vías metabólicas, compitiendo por las mismas durante su síntesis. Por tanto, modificando el perfil lipídico de las membranas celulares mediante el aporte de AGPI n-3 y reduciendo el aporte de AGPI n-6, podríamos reducir la síntesis de eicosanoides biológicamente activos y sustituirlos por otros con menor actividad biológica / inflamatoria¹⁹⁰. Existen diferentes estudios que demuestran un efecto favorable de las emulsiones lipídicas enriquecidas con AGPI n-3 y un menor aporte de AGPI n-6 en diferentes enfermedades, en particular en el contexto del paciente crítico^{293,330,332,333,335,336,340,342,343,346}. En el SDRA solamente existen trabajos que estudian este efecto mediante el aporte de AGPI n-3 por vía enteral⁴²⁵⁻⁴³¹. La mayoría de estos estudios presentan importantes limitaciones al administrar

los AGPI n-3 junto a otras sustancias con una potencial capacidad moduladora como son diversos antioxidantes y vitaminas, con el consiguiente factor de confusión. En consecuencia, el verdadero peso de los AGPI n-3, como potenciales moduladores en el SDRA continúa siendo un interrogante, en especial administrados por vía parenteral.

En los pacientes con SDRA, es muy frecuente la imposibilidad de nutrir de forma correcta por vía enteral (por el uso de relajantes neuromusculares, íleo gatrointestinal por la sedación, la ventilación mecánica, etc.). En pacientes con SDRA e intolerancia a la nutrición enteral sustituir las emulsiones lipídicas clásicas ricas en LCT con un alto contenido en AGPI n-6 por unas enriquecidas con AGPI n-3 y con menor porcentaje de AGPI n-6 por vía parenteral podría tener un favorable impacto en la síntesis de eicosanoides de forma segura.

En esta tesis intentamos evaluar la implicación de los eicosanoides en la fisiopatología del SDRA y su potencial modulación mediante el aporte de precursores diferentes a los AGPI n-6 por vía parenteral.

- **Hipótesis de la tesis.**

Los eicosanoides, mediadores lipídicos de gran actividad biológica en humanos, juegan un papel sumamente importante en el desarrollo del SDRA. Su síntesis se podría regular con seguridad administrando una emulsión lipídica por vía parenteral enriquecida con AGPI n-3 derivados del aceite de pescado y menor aporte de AGPI n-6 derivados del aceite de soja.

- **Objetivos de la tesis.**

Objetivo principal:

- Analizar si la administración de una emulsión lipídica administrada por vía parenteral enriquecida con AGPI n-3 en forma de aceite de pescado y bajo aporte de ácido linoleico (AGPI n-6) puede regular la síntesis de eicosanoides biológicamente activos en pacientes con SDRA.

Este objetivo se estudia en el original nº 2: *Efecto de una emulsión lipídica enriquecida con ácidos grasos omega 3 sobre la síntesis de eicosanoides en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): estudio prospectivo, randomizado, doble ciego de grupos paralelos.*

Objetivos secundarios:

- Determinar las concentraciones plasmáticas de los principales eicosanoides involucrados en la fisiopatología del SDRA.

Este objetivo se estudia en el original nº 1: *Posible valor pronóstico del leucotrieno B4 en el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.*

- Analizar el efecto sobre el intercambio de gases y los parámetros hemodinámicos de una emulsión lipídica administrada por vía parenteral enriquecida con AGPI n-3 en forma de aceite de pescado y bajo aporte de ácido linoleico (AGPI n-6).

Este objetivo se estudia en el original nº 3: *Efecto sobre la hemodinamia y el intercambio de gases de una emulsión enriquecida con ácidos grasos omega 3 en el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA): estudio prospectivo, randomizado, doble ciego de grupos paralelos.*

- **Estudios que componen la tesis.**

1. Estudio I: Posible valor pronóstico del leucotrieno B4 en el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.

Hipótesis:

La hipótesis de nuestro trabajo fue que los eicosanoides derivados del ácido araquidónico con una importante actividad biológica jugarían un papel predominante en la fisiopatología del SDRA. Estos eicosanoides, en las primeras fases de evolución del SDRA, podrían tener un valor pronóstico en la gravedad y supervivencia de los pacientes con SDRA.

Objetivos:

El objetivo principal de nuestro estudio consiste en analizar la concentración plasmática (pre y postcapilar pulmonar) de los principales mediadores lipídicos derivados del ácido araquidónico potencialmente involucrados en la fisiopatología en la fase inicial del SDRA.

Los objetivos secundarios consisten en:

- Relacionar los niveles plasmáticos de estos metabolitos y su gradiente sistémico-pulmonar con el estado pulmonar que presentaban los pacientes.
- Estimar el potencial valor pronóstico de estos mediadores para predecir el desenlace en pacientes con SDRA.

2. Estudio II: Efecto de una emulsión lipídica enriquecida con ácidos grasos omega 3 sobre la síntesis de eicosanoides en el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA): estudio prospectivo, randomizado, doble ciego de grupos paralelos.

Hipótesis:

En pacientes con SDRA e intolerancia a la nutrición enteral, el aporte de una emulsión lipídica administrada por vía parenteral enriquecida con AGPI n-3 en forma de aceite de pescado y bajo aporte de ácido linoleico (AGPI n-6) podría tener un efecto modulador en la síntesis de eicosanoides biológicamente muy activos.

Objetivos:

El objetivo principal de nuestro estudio es explorar si la administración parenteral de una emulsión lipídica administrada por vía parenteral enriquecida con AGPI n-3 en forma de aceite de pescado y bajo aporte de ácido linoleico (AGPI n-6) puede regular la síntesis de eicosanoides biológicamente muy activos en pacientes con SDRA, con un balance hacia una disminución de los proinflamatorios.

3. Estudio III: Efecto sobre la hemodinamia y el intercambio de gases de una emulsión enriquecida con ácidos grasos omega 3 en el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA): estudio prospectivo, randomizado, doble ciego de grupos paralelos.

Hipótesis:

La modulación en la síntesis de eicosanoides mediante administración de una emulsión lipídica administrada por vía parenteral enriquecida con AGPI n-3 en forma de aceite de pescado y bajo aporte de ácido linoleico (AGPI n-6), se traduciría en una mejoría clínica en forma de mejoría de:

- Mejoría en el intercambio de gases.
- Mejoría de los parámetros hemodinámicos.

Objetivos:

El objetivo principal de nuestro estudio intenta evaluar los cambios sobre el intercambio de gases en pacientes con SDRA de una emulsión lipídica administrada por vía parenteral enriquecida con AGPI n-3 en forma de aceite de pescado y bajo aporte de ácido linoleico (AGPI n-6).

El objetivo secundario intenta analizar los cambios hemodinámicas en pacientes con SDRA de una emulsión lipídica administrada por vía parenteral enriquecida con AGPI n-3 en forma de aceite de pescado y bajo aporte de ácido linoleico (AGPI n-6).

IV. Estudios.

Possible Prognostic Value of Leukotriene B₄ in Acute Respiratory Distress Syndrome

Joan R Masclans MD PhD, Joan Sabater MD, Judit Sacanell MD, Pilar Chacon MD PhD, Pilar Sabin MD PhD, Oriol Roca MD, and Mercè Planas MD PhD

OBJECTIVE: To study the major eicosanoids implicated in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in order to estimate their relative prognostic values. **METHODS:** We conducted a prospective study in a consecutive series of patients with ARDS admitted to a university hospital intensive care unit. We measured the plasma concentrations of 3 inflammatory mediators (thromboxane B₂, 6-keto prostaglandin F_{1 α} , and leukotriene B₄) in peripheral arterial and mixed venous plasma samples. **RESULTS:** We studied 16 patients with ARDS, who had a mean \pm SD baseline ratio of P_{aO₂} to fraction of inspired oxygen (P_{aO₂}/F_{IO₂}) of 147 \pm 37 mm Hg and a mean \pm SD baseline lung injury score of 2.9 \pm 0.37. The plasma concentrations of thromboxane B₂, 6-keto prostaglandin F_{1 α} , and leukotriene B₄ were greater than the general-population reference levels in both arterial and mixed venous plasma, but only leukotriene B₄ was higher in arterial plasma than in mixed venous plasma (401 \pm 297 pg/mL vs 316 \pm 206 pg/mL, p = 0.04). When we correlated the eicosanoid concentrations with specific indicators of clinical severity, we found correlations only between the baseline P_{aO₂}/F_{IO₂} and the arterial thromboxane B₂ level (r = -0.57, p = 0.02), the arterial leukotriene B₄ level (r = -0.59, p = 0.01), and the transpulmonary gradient of leukotriene B₄ level (r = -0.59, p = 0.01). We also found a correlation between the transpulmonary gradient of leukotriene B₄ and the lung injury score (r = 0.51, p = 0.04). The thromboxane B₂ concentration in arterial plasma and the leukotriene B₄ concentration in both arterial and mixed venous plasma were the only baseline plasma eicosanoid concentrations that predicted significant differences in outcome. When looking at the transpulmonary gradient of the eicosanoids studied, we found that only the gradient of leukotriene B₄ showed significant differences of clinical interest. Among survivors we observed practically no gradient (-4.9%), whereas among nonsurvivors we found a substantial positive gradient of 41.6% for the elevated arterial (post-pulmonary) values, compared with the pulmonary-artery (pre-pulmonary) values, and this difference was statistically significant (p = 0.02). **CONCLUSIONS:** The pro-inflammatory eicosanoid leukotriene B₄ showed the best correlation with lung-injury severity and outcome in patients with ARDS. *Key words:* acute respiratory distress syndrome, ARDS, leukotriene B₄, thromboxane B₂, prostacyclin, prognostic value, outcome. [Respir Care 2007;52(12):1695-1700. © 2007 Daedalus Enterprises]

Introduction

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is characterized by severe acute respiratory insufficiency, and each

year it may affect as many as 200,000 people in the United States alone. Despite recent advances in mechanical ventilation, ARDS is associated with great (co)morbidity and

Joan R Masclans MD PhD, Joan Sabater MD, Judit Sacanell MD, and Oriol Roca MD are affiliated with the Intensive Care Unit; Pilar Chacon MD PhD is affiliated with the Department of Biochemistry; Pilar Sabin MD PhD is affiliated with the Department of Pharmacy; and Mercè Planas MD PhD is affiliated with the Nutritional Support Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

Dr Masclans presented a version of this paper at the 18th annual congress of the European Society of Intensive Care Medicine, held in Amsterdam, Netherlands, September 25-28, 2005.

The authors report no conflicts of interest related to the content of this paper.

greater than 40% mortality.¹⁻³ A large number of factors have been implicated in the development of ARDS. Examples include various vasoactive substances and agents that promote cell aggregation and modify permeability, such as histamine, serotonin, the cytokine system, and some lipid mediators (prostaglandins, leukotrienes, and platelet-activating factor). The use of biological markers to establish prognostic indicators in ARDS should improve outcome prediction and optimize therapeutic decisions.⁴

Arachidonic acid is a polyunsaturated essential fatty acid that is converted to various biologically active derivatives, including lipid mediators, also known as eicosanoids.⁵ The cyclooxygenase enzyme adds 2 oxygen molecules to form endoperoxide G₂, the common precursors of eicosanoids, known as prostanoids. These constitute a chemical family of cyclic compounds (prostaglandins and thromboxanes). If one molecule of oxygen is added, the lipoxygenase enzyme facilitates the synthesis of other metabolically active eicosanoids called leukotrienes.

The lungs are a major site of eicosanoid synthesis. Prostaglandin I₂ (also known as prostacyclin) and thromboxane A₂ are considered the most important arachidonic acid derivatives in the lungs. Thromboxane A₂ increases pulmonary vascular resistance, whereas prostacyclin dilates the pulmonary vascular bed. Leukotriene B₄ is the major arachidonic acid derivative produced via 5-lipoxygenase, and it is released by alveolar macrophages and neutrophils. Unlike with other compounds produced via similar metabolic pathways (leukotrienes C₄, D₄, and E₄), which are potent bronchoconstrictors, the main effect of leukotriene B₄ is related to the inflammatory response, and it facilitates capillary extravasation.⁶ Antonelli et al suggested that leukotrienes may play an important role in the pathophysiological chain of events that starts with a cellular lesion and may constitute a key factor in the development of ARDS.⁷

The pulmonary hypertension observed in ARDS could be due to the action of various vasoconstrictor lipid mediators (thromboxane A₂ in particular) and to blockade of vasodilator prostanoids, with an apparent role as modulators of pulmonary hypertension (prostaglandin I₂ in particular). These conclusions are based on observations in animals and humans. Blockade or modulation of these arachidonic acid derivatives might have a role in the management of ARDS. Clinical studies have looked at the effects of blockade of the formation of vasoconstrictor prostaglandins at various points in the inflammatory pathway—mostly aiming to block phospholipase A and cyclo-

oxygenase—and at the effects of stimulating an increase in the concentrations of vasodilator prostaglandins. However, clinical efficacy results were inconclusive.^{8,9} Our study group has worked on this topic before, studying the possible modulation of eicosanoids as a function of fatty acid intake in parenteral nutrition,¹⁰ as well as the potential hemodynamic effects such fat emulsions may have in the presence of an imbalance between those mediators.¹¹ Although the prognostic values of baseline eicosanoid concentrations for outcome prediction in ARDS previously observed by us are weak, there is clearly a tendency for such correlations.¹²

The objective of the present study was to determine the plasma concentrations of major arachidonic acid derivatives potentially involved in the pathophysiology of ARDS, and to estimate the prognostic value of these mediators for outcome prediction in ARDS.

Methods

Patients

We conducted a prospective study in a consecutive series of 16 patients with ARDS admitted to the ICU of the Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, within the first 48 hours that they met the diagnostic criteria of ARDS of the American-European Consensus Conference on ARDS.¹ The study was approved by the appropriate ethics committee.

Outcome Measures

The following variables were recorded/calculated: baseline ratio of P_{aO₂} to fraction of inspired oxygen (P_{aO₂}/F_{IO₂}) at the time the patient met the ARDS diagnostic criteria, lung injury score,¹³ Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score,¹⁴ number of days on mechanical ventilation, duration of ICU stay, and survival.

Eicosanoid Assays

We determined thromboxane B₂, a stable metabolite of the potent vasoconstrictor thromboxane A₂, and 6-keto prostaglandin F_{1α}, a stable metabolite of the vasodilator prostacyclin, as typical arachidonic acid derivatives of the cyclooxygenase pathway, and leukotriene B₄, a potent proinflammatory compound, as an arachidonic acid derivative of the lipoxygenase pathway.

These eicosanoids were determined in arterial plasma (post-pulmonary) and in mixed venous plasma (pre-pulmonary) by electroimmunoassay (Amersham International, Buckinghamshire, United Kingdom). We used EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) as an anticoagulant, to avoid “in-plasma” activation of leukocytes by indomethacin.

Correspondence: Joan R Masclans MD PhD, Servei de Medicina Intensiva, Area General, Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron, 119-129, 08035 Barcelona Spain. E-mail: jrmasclans@vhebron.net.

For each study eicosanoid we calculated the arterial/mixed-venous (transpulmonary) gradient to provide a non-invasive measure of any specific intrapulmonary behavior of these compounds. This gradient was calculated by subtracting the eicosanoid concentration in mixed venous plasma from that in arterial plasma.

The arterial plasma samples were drawn from a peripheral arterial catheter while the mixed venous plasma samples were obtained from a Swan-Ganz catheter.

The reference ranges used were those determined in healthy individuals by the same laboratory in our institution.

Statistical Analysis

The data were imported from a database (Access, Microsoft, Redmond, Washington) to statistics software (SPSS, SPSS, Chicago, Illinois). The following statistical variables were calculated for numerical variables: mean, standard deviation, and range (where appropriate). Differences between the means were analyzed via the Mann-Whitney U test for independent samples and the Wilcoxon signed rank test for related samples. Correlations were analyzed via Spearman’s correlation coefficient. The level of statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

Of the 16 patients studied, 14 were men (87.5%). Their mean age was 55 ± 16 y. At the time of meeting the diagnostic criteria for ARDS, the patients had a mean \pm SD P_{aO_2}/F_{IO_2} of 147 ± 37 mm Hg, a mean \pm SD lung injury score of 2.9 ± 0.37 , and a mean \pm SD APACHE II score of 14 ± 3 . Seventy-five percent of the patients had ARDS of intrapulmonary origin, due to severe community-acquired pneumonia in 7 cases (44%) and bronchoaspiration in 4 cases (25%). The remaining 5 ARDS cases were due

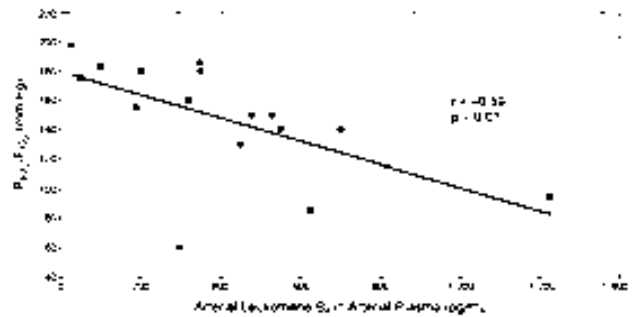


Fig. 1. Correlation between baseline ratio of P_{aO_2} to fraction of inspired oxygen (P_{aO_2}/F_{IO_2}) and baseline leukotriene B₄ concentration in arterial plasma.

to smoke inhalation, status post-pneumectomy, pancreatitis, mediastinitis, or extrapulmonary sepsis. Patients were treated with a lung-protective ventilation strategy.

The mean \pm SD days on mechanical ventilation was 21 ± 19 d, and the mean \pm SD duration of ICU stay was 29 ± 23 d. Seven patients (43.8%) died, mainly from multiple-organ failure.

Table 1 shows the baseline plasma concentrations of thromboxane B₂, leukotriene B₄, and 6-keto prostaglandin F_{1 α} . All the eicosanoid concentrations in these patients with ARDS, in both the arterial and the mixed venous plasma samples, were higher than the general-population reference levels. Analysis of the differences between pre-pulmonary and post-pulmonary plasma concentrations of the individual eicosanoids revealed, however, that leukotriene B₄ was the only eicosanoid to show substantial differences in this regard: the leukotriene B₄ concentration in the arterial plasma was significantly higher than that in pulmonary artery (mixed venous) plasma (401 ± 297 pg/mL vs 316 ± 206 pg/mL, $p = 0.04$).

When we correlated the eicosanoid concentrations with specific indicators of clinical severity (both mixed venous and arterial), we found correlations only between the baseline P_{aO_2}/F_{IO_2} and arterial thromboxane B₂ concentration ($r = -0.57$, $p = 0.02$), arterial leukotriene B₄ concentration ($r = -0.59$, $p = 0.01$) (Fig. 1), and the transpulmonary gradient of leukotriene B₄ ($r = -0.59$, $p = 0.01$). We also found a correlation between the transpulmonary gradient of leukotriene B₄ and the lung injury score ($r = 0.51$, $p = 0.04$).

Figures 2, 3, and 4 show the mean baseline concentrations of the 3 study eicosanoids as a function of outcome for both types of plasma sample. The thromboxane B₂ concentration in arterial plasma and the leukotriene B₄ concentration in both arterial and mixed venous plasma were the only baseline plasma eicosanoids to predict significant differences in outcome.

When looking at the transpulmonary gradient of the eicosanoids studied, we found that only the transpulmonary gradient of leukotriene B₄ showed significant differ-

Table 1. Plasma Eicosanoid Concentrations

	Plasma Eicosanoid Concentration (mean \pm SD pg/mL)		
	Thromboxane B ₂	Leukotriene B ₄	6-Keto-Prostaglandin F _{1α}
Reference (normal) value	< 150	< 75	< 50
Baseline arterial	284 \pm 127	401 \pm 297	523 \pm 208
Baseline mixed venous	329 \pm 139	316 \pm 206	584 \pm 237
p for baseline arterial versus mixed venous plasma	0.06	0.04	0.36
p for arterial mixed venous versus reference values	0.02	0.01	0.001

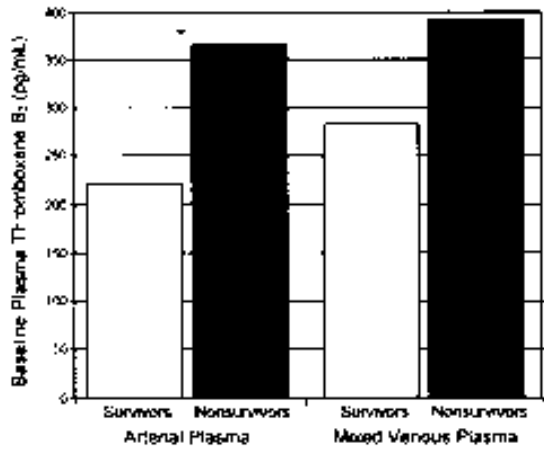


Fig. 2. Baseline plasma thromboxane B₂ concentrations in arterial and mixed venous plasma as a function of survival. * For arterial plasma concentration, p = 0.03. For mixed venous plasma concentration, p = 0.14.

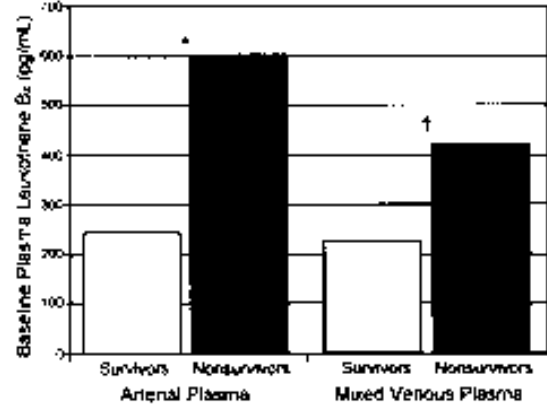


Fig. 4. Baseline plasma leukotriene B₄ concentrations in arterial and mixed venous plasma as a function of survival. * For arterial plasma concentration, p = 0.01. † For mixed venous plasma concentration, p = 0.04.

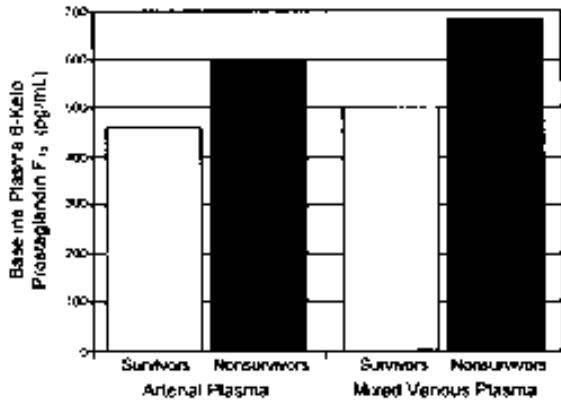


Fig. 3. Baseline plasma 6-keto prostaglandin F_{1α} concentrations in arterial and mixed venous plasma as a function of survival. For arterial plasma concentration, p = 0.25. For mixed venous plasma concentration, p = 0.35.

ences of clinical interest (Fig. 5). Among survivors we observed practically no gradient (−4.9%), whereas among nonsurvivors we found a substantial positive gradient (41.6%) for the elevated arterial values compared with the mixed venous values, and this difference was statistically significant at p = 0.02.

Discussion

We studied a series of relatively young patients (mean age 55 y) with severe acute lung injury, as demonstrated by a mean lung injury score of 2.9 ± 0.37 and a baseline P_{aO₂}/F_{IO₂} of 147 ± 37 mm Hg, whereas mortality was similar to that of series with a better prognosis.

Our results show that, though the plasma concentrations of all study eicosanoids were higher than those in healthy

controls, only the plasma levels of thromboxane B₂ and leukotriene B₄ were correlated with lung injury severity, and may have predictive value for outcome in patients with ARDS.

Apart from their basic gas-exchange function, the lungs are also a site where metabolic processes take place. In fact, the lungs are involved in both the synthesis and breakdown of various inflammatory mediators, such as the phospholipid derivatives commonly known as eicosanoids.¹⁵ The arachidonic acid derivatives (eicosanoids) of the cyclooxygenase pathway include thromboxanes and prostaglandins (prostacyclin), whereas leukotrienes are arachidonic acid derivatives of the lipoxygenase pathway. Platelet-activating factor is another compound that is derived from membrane phospholipids and might also have a role in the pathophysiology of inflammation, but its metabolism uses a different enzymatic pathway.^{16,17}

ARDS is associated with a wide variety of pulmonary and nonpulmonary risk factors that may impact the development and outcome of the syndrome. Factors produced in the arachidonic acid cascade are involved in the pathophysiology of ARDS. Whereas thromboxane and prostacyclin have traditionally been thought to have key roles in lung-injury formation, recent evidence suggests that arachidonic acid derivatives of the lipoxygenase pathway may have a more central role here.

Early evidence that implicated eicosanoids in the pathophysiology of ARDS came from studies in which the cyclooxygenase pathway was blocked. Although there have been isolated reports that cyclooxygenase blockade is associated with a potential improvement in pulmonary gas exchange, no study could definitively establish the clinical efficacy of this approach.^{18,19} It has also been postulated that corticosteroid use in patients with ARDS, with the aim of blocking the inflammatory cascade by blocking the phospholipase enzyme, might improve outcomes in patients

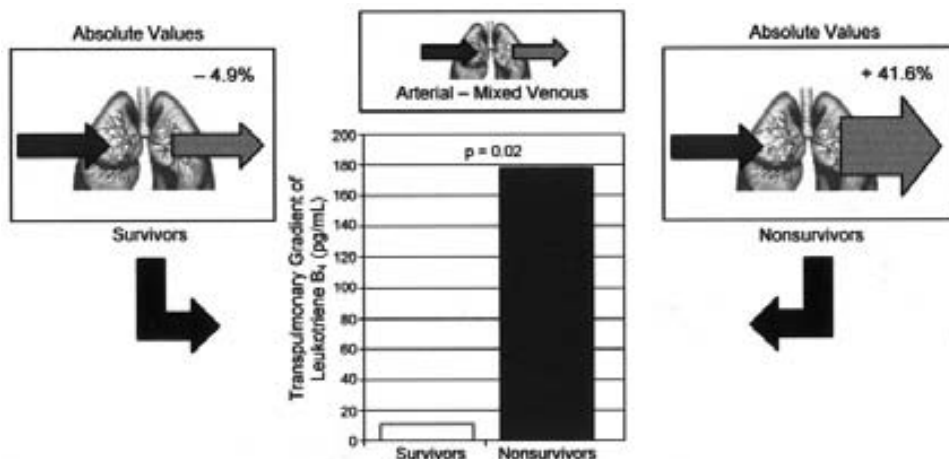


Fig. 5. Transpulmonary gradient of leukotriene B₄ levels (arterial minus mixed venous plasma concentration) as a function of survival.

with ARDS, but this intervention also produced negative results.²⁰ Using a different tack, a number of authors tried stimulating an increase in the plasma concentrations of vasodilator prostaglandins, but the clinical utility of this approach could not be demonstrated.^{21–23}

However, leukotrienes in general, and leukotriene B₄ in particular, play a major role in leukocyte chemotaxis in the lungs, which in turn might trigger the remainder of the inflammatory cascade.²⁴ In fact, elevated leukotriene concentrations have been found in both the bronchoalveolar lavage fluid and the plasma of patients with lung injuries, as well as those at risk of developing lung injury.^{25–27} In a recent paper, Caironi et al reported a central role of lipoxygenase pathway derivatives in the development of acute lung injury.²⁶

Unlike other studies that looked only at one particular eicosanoid, we determined the pre-pulmonary and post-pulmonary concentrations of the major biologically active arachidonic acid derivatives produced along both major enzymatic pathways (cyclooxygenase and lipoxygenase). We could dispense with bronchoalveolar lavage (which frequently causes alterations, albeit usually transient ones) because we determined not only absolute plasma eicosanoid concentrations but also the transpulmonary gradient of eicosanoid levels, which is an indicator of potential prognostic value.

Our results show that, though the plasma concentrations of all study eicosanoids were above normal, significant differences between arterial and pulmonary-artery plasma levels were found only for leukotriene B₄.

When we correlated eicosanoid concentrations with specific indicators of ARDS severity, we found correlations between the degree of hypoxia (as measured by the baseline P_{aO₂}/F_{IO₂}) and arterial thromboxane B₂ concentration, arterial leukotriene B₄ concentration, and the transpulmonary gradient of leukotriene B₄ levels. We also found a correlation between the transpulmonary gradient of leuko-

triene B₄ and the lung injury score. In other words, greater arterial thromboxane B₂ and/or leukotriene B₄ levels are associated with a lower P_{aO₂}/F_{IO₂} (ie, greater hypoxemia), and a greater transpulmonary gradient is associated with greater ARDS severity.

With regard to outcome prediction, we found greater mortality among patients with greater baseline arterial thromboxane B₂ and leukotriene B₄ concentrations, greater baseline leukotriene B₄ concentrations in mixed venous plasma, and a greater transpulmonary gradient of leukotriene B₄ levels.

Given the limitations of our small but homogeneous series of patients, we can thus conclude from our observations that prostacyclin probably has a very minor role, compared with other eicosanoids. Thromboxane B₂ would appear to play an intermediate role, whereas leukotriene B₄ probably is a pro-inflammatory substance that has a fundamental role in the inflammatory cascade implicated in the development and outcome of ARDS. Moreover, as emerges from Figure 5, the observed differences between pre-pulmonary and post-pulmonary (transpulmonary gradient) leukotriene B₄ concentrations suggest that the amount of leukotriene B₄ in the lungs at the time the diagnosis of ARDS is established is a marker of poor outcome.

Conclusions

In this study we found evidence that supports the predictive utility of the transpulmonary gradient of these arachidonic acid derivatives, compared with measurements obtained from bronchoalveolar washings, which, in clinical practice, may be difficult to obtain because of the patient's critical condition. However, the exhaled-breath condensate method may be another interesting noninvasive technique in this difficult clinical situation.^{27,28}

It is interesting to note that more than 75% of our patients presented with an intrapulmonary lung injury as the ARDS cause. It is difficult to extrapolate these results to another population. Because this is an exploratory study, the specific knowledge of the clinical utility of leukotriene B₄ measurements could require a prospective study for validation. In this way, research into the possible modulation of the lipoxygenase pathway may also be a promising future approach to further improving the outcome of patients with ARDS.

REFERENCES

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 1994;20(3):225-232.
2. Matthay MA, Abraham E. Beta-adrenergic agonist therapy as a potential treatment for acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(3):254-255.
3. Roca O, Sacanell J, Laborda C, Pérez M, Sabater J, Burgueño MJ, et al. Cohort study on the incidence of ARDS in patients admitted to the ICU and mortality prognostic. *Med Intensiva* 2006;30(1):6-12 (*article in Spanish*).
4. Tzouvelekis A, Pneumatikos I, Bouros D. Serum biomarkers in acute respiratory distress syndrome an ailing prognosticator. *Respir Res* 2005;6:62.
5. Ku EC, Lee W, Kothari HV, Scholer DW. Effect of diclofenac sodium on the arachidonic acid cascade. *Am J Med* 1986;80(4B):18-23.
6. Martin TR, Pistorese BP, Chi EY, Goodman RB, Matthay MA. Effects of leukotriene B₄ in the human lung. Recruitment of neutrophils into the alveolar spaces without a change in protein permeability. *J Clin Invest* 1989;84(5):1609-1619.
7. Antonelli M, Bufi M, De Blasi RA, Crimi G, Conti G, Mattia C, et al. Detection of leukotrienes B₄, C₄ and of their isomers in arterial, mixed venous plasma and bronchoalveolar lavage fluid from ARDS patients. *Intensive Care Med* 1989;15(5):296-301.
8. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Engl J Med* 1997;336(13):912-918.
9. Ferrer M, Torres A, Baer R, Hernandez C, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Effect of acetylsalicylic acid on pulmonary gas exchange in patients with severe pneumonia: a pilot study. *Chest* 1997;111(4):1094-1100.
10. Planas M, Masclans JR, Iglesia R, Porta I, Valls M, Bermejo B. Eicosanoids and fat emulsions in acute respiratory distress syndrome patients. *Nutrition* 1997;13(3):202-205.
11. Masclans JR, Iglesia R, Bermejo B, Pico M, Rodriguez-Roisin R, Planas M. Gas exchange and pulmonary haemodynamic responses to fat emulsions in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1998;24(9):918-923.
12. Masclans JR, Bermejo B, Pico M, de Latorre FJ, Rodriguez-Roisin R, and Planas M. The prognostic value of eicosanoids in the acute respiratory distress syndrome. *Med Clin (Barc)* 1999;112(3):81-84 (*article in Spanish*).
13. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(3):720-723.
14. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13(10):818-829.
15. Lamy M, Deby-Dupont G, Deby C, Braun M, Van Erck J, Damas P. Arachidonic acid and cyclo-oxygenase metabolism in acute lung injury. In: Artigas A, Lemaire L, Suter PM, Zapol WM, editors. *Acute respiratory distress syndrome*. New York: Churchill Livingstone; 1992:105-119.
16. Chung KF. Platelet-activating factor in inflammation and pulmonary disorders. *Clin Sci (Lond)* 1992;83(2):127-138.
17. Masclans JR, Barberà JA, MacNee W, Pavia J, Piera C, Lomena F, et al. Salbutamol reduces pulmonary neutrophil sequestration of platelet-activating factor in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):529-532.
18. Marra SW, Oliver AM. Successful treatment of adult respiratory distress syndrome with oral ibuprofen (letter). *Crit Care Med* 1991;19(2):301.
19. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1987;317(25):1565-1570.
20. Bone RC, Slotman G, Maunder R, Silverman H, Hyers TM, Kerstein MD, Ursprung JJ. Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E1 in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1989;96(1):114-119.
21. Russell JA, Ronco JJ, Dodek PM. Physiologic effects and side effects of prostaglandin E1 in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1990;97(3):684-692.
22. Shoemaker WC, Appel PL. Effects of prostaglandin E1 in adult respiratory distress syndrome. *Surgery* 1986;99(3):275-283.
23. Amat M, Barcons M, Mancebo J, Mateo J, Oliver A, Mayoral JF, et al. Evolution of leukotriene B₄, peptide leukotrienes, and interleukin-8 plasma concentrations in patients at risk of acute respiratory distress syndrome and with acute respiratory distress syndrome: mortality prognostic study. *Crit Care Med* 2000;28(1):57-62.
24. Bowton DL. Leukotriene B₄, acute respiratory distress syndrome, and outcomes. *Crit Care Med* 2000;28(1):262-263.
25. Stephenson AH, Lonigro AJ, Hyers TM, Webster RO, Fowler AA. Increased concentrations of leukotrienes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with ARDS or at risk for ARDS. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(3):714-719.
26. Caironi P, Ichinose F, Liu R, Jones RC, Bloch KD, Zapol WM. 5-Lipoxygenase deficiency prevents respiratory failure during ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(3):334-343.
27. Effros RM, Biller J, Foss B, Hoagland K, Dunning MB, Castillo D, et al. A simple method for estimating respiratory solute dilution in exhaled breath condensates. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(12):1500-1505.
28. Baldwin SR, Simon RH, Grum CM, Ketai LH, Boxer LA, Devall LJ. Oxidant activity in expired breath of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1986;1(8471):11-14.

RESEARCH

Open Access

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 Sacanell¹, Pilar Chacon², Pilar Sabin³ and Mercè Planas^{4*}

Abstract

Background: The use of lipid emulsions has been associated with changes in lung function and gas exchange which may be mediated by biologically active metabolites derived from arachidonic acid. The type and quantity of the lipid emulsions used could modulate this response, which is mediated by the eicosanoids. This study investigates the use of omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsions in ARDS patients and their effects on eicosanoid values.

Methods: Prospective, randomized, double-blind, parallel group study carried out at the Intensive Medicine Department of Vall d'Hebron University Hospital (Barcelona-Spain). We studied 16 consecutive patients with ARDS and intolerance to enteral nutrition (14 men; age: 58 ± 13 years; APACHE II score 17.8 ± 2.3 ; Lung Injury Score: 3.1 ± 0.5 ; baseline $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio: 149 ± 40). Patients were randomized into two groups: Group A ($n = 8$) received the study emulsion Lipoplus[®] 20%, B. Braun Medical (50% MCT, 40% LCT, 10% fish oil (FO)); Group B ($n = 8$) received the control emulsion Intralipid[®] Fresenius Kabi (100% LCT). Lipid emulsions were administered for 12 h at a dose of 0.12 g/kg/h. We measured LTB_4 , TXB_2 , and 6-keto prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$ values at baseline [immediately before the administration of the lipid emulsions (T-0)], at the end of the administration (T-12) and 24 hours after the beginning of the infusion (T 24) in arterial and mixed venous blood samples.

Results: In group A (FO) LTB_4 , TXB_2 , 6-keto prostaglandin $\text{F}_{1\alpha}$ levels fell during omega-3 administration (T12). After discontinuation (T24), levels of inflammatory markers (both systemic and pulmonary) behaved erratically. In group B (LCT) all systemic and pulmonary mediators increased during lipid administration and returned to baseline levels after discontinuation, but the differences did not reach statistical significance. There was a clear interaction between the treatment in group A (fish oil) and changes in LTB_4 over time.

Conclusions: Infusion of lipids enriched with omega-3 fatty acids produces significant short-term changes in eicosanoid values, which may be accompanied by an immunomodulatory effect.

Trial registration: ISRCTN63673813.

* Correspondence: mplanasvila@gmail.com

⁴Nutritional Support Unit, Vall d'Hebron University Hospital. Vall d'Hebron Research Institute. 119-129. 08035 Barcelona, Spain
Full list of author information is available at the end of the article

Background

The lipid emulsions administered in parenteral nutrition (PN) of critically ill patients are rich in long chain triglycerides (LCT), particularly linoleic acid (18:2 n-6), so as to ensure optimum energy intake and to prevent essential fatty acid deficiency [1]. However, in addition to their adverse metabolic effects, these fatty acids may alter pulmonary gas exchange due to their potential pro-inflammatory properties, particularly in high risk patients such as those with respiratory failure [2-5].

ARDS is a clinical condition characterized by acute severe respiratory failure, with an estimated incidence of 200,000 cases/year in the US. Despite recent advances in overall support, ARDS still presents high comorbidity and mortality rates of over 40% [6-8].

A large number of factors that might be involved in the genesis of ARDS have been identified, such as several vasoactive substances which promote cell aggregation and modify permeability. Histamine, serotonin, the cytokine system, and some lipid mediators (prostaglandins, leukotrienes and platelet activating factor - PAF) are some of these factors.

Linoleic acid is the precursor of arachidonic acid and therefore indirectly the precursor of the arachidonic acid-derived lipid mediators known as eicosanoids [9]. Some eicosanoids are inflammatory mediators with high biological activity and are associated with a large number of disease processes, both acute (ARDS, acute pancreatitis, etc.), and chronic (asthma, rheumatoid arthritis, Crohn's disease, etc.) [10-13].

Several strategies have been designed to minimize linoleic acid intake and its possible adverse effects, among them the administration of emulsions with mixtures of long-chain and medium-chain fatty acids (LCT-MCT), or of emulsions enriched with olive oil or with n-3 fatty acids (FO). This latter option is potentially the most interesting; although the administration of FO via the enteral route has been widely studied, the parenteral route in patients with ARDS has not been explored in depth [5,14-17].

Whereas linoleic acid synthesizes series-2 and series-4 eicosanoids via the arachidonic pathway, the n-3 fatty acids synthesize the series-3 eicosanoids, which have a much lower biologically active profile than mediators derived from linoleic acid [18].

Many patients with ARDS have digestive intolerance. We believe that ARDS patients who tolerate parenteral nutrition might benefit from a lipid emulsion enriched with FO administered as lipid intake.

The present study explores whether parenteral administration of a lipid emulsion with a lower amount of linoleic acid and enriched with FO fatty acids can modulate the synthesis of biologically active eicosanoids in patients with ARDS.

Methods

We studied 16 consecutive patients with ARDS in the first 48 hours after admission, enrolled after approval of the clinical trial by the Vall d'Hebron University Hospital Clinical Trials Committee. The inclusion criteria were: sudden onset of bilateral pulmonary infiltrates in the chest x-ray; PaO₂/FiO₂ ratio ≤ 200; pulmonary capillary pressure ≤ 18 mm Hg [6] and requirement of PN according to the recommendations of the American Society of Parenteral and Enteral Nutrition [19].

Exclusion criteria were: age < 18 or > 85 years, pregnancy, liver failure, HIV+, leukopenia (<3500 mm³), thrombocytopenia (<100000 mm³), severe renal failure (creatinine >6 mg/dl) or requirement of renal dialysis, history of organ transplant, multiple transfusions, participation in other clinical studies simultaneously or in the last 60 days, nitric oxide treatment, corticoids (prednisolone dose greater than 2 mg/kg/d or equivalent), multi-organ failure, severe dyslipemia or treatment with propofol.

The patients were sedated with morphine, midazolam and muscle relaxants if required. All patients were mechanically ventilated (7200 series Mallinckrodt Puritan Bennett, Carlsbad, Calif., USA) in control mode. They were monitored with continuous electrocardiography, heart rate, arterial oxygen saturation using pulse oximetry, invasive arterial pressure and a pulmonary artery catheter with continuous cardiac output by thermodilution.

Determination of eicosanoids

We studied the thromboxane B₂ (TXB₂) cyclooxygenase pathway, a stable metabolite of TXA₂, and 6-keto prostaglandin F₁(6-keto PGF_{1α}) a stable metabolite of prostacyclin. We also studied leukotriene B₄ (LTB₄) of the lipoxygenase pathway.

The eicosanoids were analyzed in arterial blood (post-pulmonary), by arterial access (femoral or radial) and in mixed venous blood (pre-pulmonary) by means of a Swan-Ganz catheter, by enzyme immunoassay (EIA); Amersham International (Buckinghamshire, UK).

The reference values measured in the same laboratory in healthy individuals were used as the normal range.

Study Design

The patients were randomly assigned to different groups within the first 48 hours of ARDS diagnosis and before receiving artificial nutrition. Group A patients (n = 8, emulsion study group) received Lipoplus[®] 20% B. Braun Medical (50% MCT, 40% LCT, 10% FO). Group B (n = 8, control group) received Intralipid[®] 20% Fresenius Kabi (100% LCT). The lipid emulsions were administered for 12 hours at 0.12 g/kg/h.

We measured concentrations of eicosanoids (TXB₂, 6-ketoPGF_{1α} and LTB₄) in the arterial and mixed venous

samples at baseline [immediately before the administration of the lipid emulsions (T-0)], at the end of the administration (T-12), and 24 hours from the start of the infusion (T-24).

Statistical analysis

The data were imported from Access databases to SPSS. Means and standard deviations were calculated for numerical variables. Differences in the means were analyzed by the T-test. Differences in time of the parameters studied, depending on the type of emulsion, were assessed by the Wilcoxon test. We also studied the interaction between treatment and all the eicosanoids using ANOVA. The level of statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

Characteristics of the studied population

The baseline characteristics are shown in Table 1. No statistically significant differences were seen in the baseline values.

Systemic eicosanoid values

Eicosanoid arterial blood values are shown in Table 2. All the values measured in patients with ARDS during the study, both in the arterial and mixed venous samples, were higher than the reference values of the healthy

population. We observed significant differences between the three eicosanoid baseline levels, which were higher in Group A (FO) than in Group B.

There were clear differences in the two populations with regard to the behaviour of the eicosanoids. In group A, treated with the FO-enriched emulsion (group A), all eicosanoid values tended to decrease after the administration T(12). Twelve hours after ending perfusion T(24), TXB₂ levels increased compared with T(12) but were lower than baseline levels T(O), LTB₄ levels decreased persistently, recording lower levels than T(12), as did 6-keto-PGF_{1α} levels, although only LTB₄ levels presented statistically significant differences.

The opposite trend was seen in the group treated with LCT, in which all the eicosanoid values rose after the administration of the emulsion. Twelve hours after ending perfusion T(24) TXB₂ decreased compared with T(12) but its levels remained higher than baseline T(0); LTB₄ levels continued to increase, being higher than at T(12); 6-keto-PGF_{1α} decreased with respect to T(12) but remained higher than at baseline T(0).

Eicosanoid values in mixed venous blood

Eicosanoid values in mixed venous blood were also higher than the reference values in the healthy population. In group A, baseline LTB₄ levels were significantly higher.

Table 1 Clinical characteristics of patients

Diagnosis	Sex	Age	PaO ₂ /FiO ₂	LIS	APACHEII	PEEP	Outcome
Group A: FO							
1. Pneumonia	M	74	98	4	18	7	D
2. Pneumonia	M	48	166	2.3	17	8	D
3. Pneumonia	M	64	133	3.6	18	12	D
4. Sepsis	M	50	189	3	15	10	L
5. Smoke aspiration	M	40	132	3	16	11	L
6. Bronchoaspiration	M	72	84	2.6	21	8	D
7. Mediastinitis	M	70	147	3.3	19	10	L
8. Bronchoaspiration	M	36	183	2.5	15	7	L
Total Group A:	8 M	56 ± 15	141 ± 37	3 ± 0.5	17.4 ± 2.1	9.1 ± 1.9	4D/4L
Group B: LCT							
1. Pancreatitis	F	52	152	3	16	11	L
2. Bronchoaspiration	M	57	198	4	21	15	L
3. Bronchoaspiration	M	56	177	2.6	17	9	D
4. Status postpneumectomy	M	63	60	4	19	10	L
5. Pneumonia	M	71	181	3	18	10	L
6. Pneumonia	M	43	186	3.3	14	8	L
7. Pneumonia	M	53	153	3	19	10	D
8. Pneumonia	F	81	157	3	22	9	L
Total Group B	6M/2F	59 ± 12	158 ± 43	3.2 ± 0.5	18.2 ± 2.6	10.3 ± 2.1	2D/6L
Total n:16	14M/2F	58 ± 13	149 ± 40	3.1 ± 0.5	17.8 ± 2.3	9.7 ± 2	6D/10L

LIS: Lung Injury Score. APACHEII: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. PEEP: Positive End Expiratory Pressure. M: male. F: female. D: dead. L: alive.

Table 2 (Systemic arterial eicosanoid levels according to the emulsion type administered (values in pg/ml)):

	Normal Value	Emulsion A (FO)			Emulsion B (LCT)		
		T(0):Pre infusion (Basal)	T(12):Post infusion	T(24): 24 h from start of infusion	T(0):Pre infusion (Basal)	T(12):Post infusion	T(24): 24 h from start of infusion
TXB ₂	<150	362.3 ± 128.9 ^(**)	278.5 ± 46.2	291.5 ± 120.6	206.4 ± 66.7 ^(**)	470.6 ± 243.2	262.7 ± 97.9
LTB ₄	<75	569.3 ± 312.2 ^(*) (^(**))	283.3 ± 145.3 ^(*)	210.9 ± 114.6	233.4 ± 147.9 ^(**)	365.1 ± 206.2	550 ± 488.2
6-keto-PGF _{1α}	<50	633.4 ± 218 ^(**)	598.1 ± 240	526.9 ± 209.3	412.8 ± 132.8 ^(**)	708 ± 239.2	493.4 ± 156

(*) Intragroup significant differences.

(**) Basal values significant differences between both groups.

The eicosanoid values in mixed venous blood are shown in Table 3. We found changes parallel to those found at peripheral arterial level at the end of lipid emulsion administration T(12). Twelve hours after the end of lipid emulsion administration T(24) in the FO group, TXB₂ continued to decrease with respect to T(12), as did LTB₄, 6-keto-PGF_{1α} levels increased with regard to T(12) but remained below baseline T(0) levels. In the LCT group at T(24), TXB₂ decreased with respect to T(12) and fell below baseline levels, LTB₄ increased with regard to T(12), 6-keto-PGF_{1α} decreased with respect to T(12) but remained above baseline; however the differences were small and did not reach statistical significance.

Applying the ANOVA test, we observed a clear interaction between the treatment in group A (fish oil) and changes in LTB₄ over time with $p < 0.001$ (systemic LTB₄) and $p < 0.01$ (mixed venous blood).

Discussion

All the ARDS patients in our series presented higher baseline values of eicosanoids, in both systemic arterial and mixed venous blood, than the healthy population. On administering the lipid emulsions at 0.12 g/kg/h for 12 hours, patients who received the LCT-rich emulsion presented increased values in all eicosanoids at the end of the infusion compared with baseline. Twelve hours after the end of the emulsion, TXB₂ and 6-keto-PGF_{1α} levels decreased and LTB₄ levels, both systemic and pulmonary, continued to increase. As for the patients who received FO enriched lipid emulsion, all eicosanoid values tended to decrease at the end of administration, at

both systemic and pulmonary level. Twelve hours after the end of the administration the behaviour of the mediators was more erratic. The only statistically significant difference was found in the LTB₄ values at systemic level.

We observed significant differences in baseline eicosanoid levels, which were higher in the FO group, especially in the arterial blood sample. It is difficult to evaluate these baseline differences in a population which was otherwise totally homogeneous, but we think that they may be due to the major interindividual eicosanoid variability observed in critically ill patients. This makes it even more important to use a point by point calculation instead of ANOVA, because the further away from time 0, the more the circumstances may modify the result and invalidate the conclusions.

The erratic behaviour of the lipid mediator 12 hours after the end of the lipid emulsions may be due to the loss of beneficial effect of FO and the increase in the detrimental effect of LCT over time.

In this trial we focused on the effect of lipid emulsion on eicosanoid synthesis. Hemodynamic and gas exchange variations were discussed in a previous study in which we did not observe any significant variation in gas exchange, pulmonary mechanical parameters, or in systemic and arterial hemodynamics [20], in contrast to another recent report with a similar lipid emulsion [21].

Besides its gas exchange function, the lung is involved in both the synthesis and catabolism of several inflammatory mediators [22]. We know that it is mainly responsible for eicosanoid synthesis of PGI₂ and TXA₂, which are considered the most important derivatives of arachidonic acid in the lung. TXA₂ may increase lung

Table 3 (Eicosanoid levels in mixed venous blood according to the emulsion type administered (values in pg/ml)):

	Emulsion A (FO)			Emulsion B (LCT)		
	T(0):Pre infusion (Basal)	T(12):Post infusion	T(24): 24 h from start of infusion	T(0):Pre infusion (Basal)	T(12):Post infusion	T(24): 24 h from start of infusion
TXB ₂	375.4 ± 146.3	305.4 ± 70.3	279.6 ± 127.1	283.3 ± 123.4	326.1 ± 132.4	231 ± 88.9
LTB ₄	433 ± 186.2 ^(**)	239.6 ± 130.8	234.4 ± 111.8	200.3 ± 160.7 ^(**)	260.6 ± 150.5	342.6 ± 230.4
6-keto-PGF _{1α}	660.1 ± 298.9	529.7 ± 178.3	566.4 ± 224.8	509.5 ± 134.6	746.4 ± 532.4	525.5 ± 298.3

(**) Basal values significant differences between both groups.

vascular resistance, whilst prostacyclin dilates the vascular bed. The LTB₄ released by the alveolar macrophages and neutrophils is heavily involved in the inflammatory response and facilitates capillary extravasation [23]. Several authors suggest that leukotrienes may play a crucial role in the development of ARDS after the initial cell injury [24]. Furthermore, the leukotrienes, and particularly LTB₄, play an important role in pulmonary leukocyte chemotaxis which, in turn, could trigger the rest of the inflammatory cascade [25,26]. In fact, increased concentrations of leukotrienes have been found in the bronchoalveolar lavage and plasma in patients with lung injury, as well in those at risk of developing one [27,28].

Several studies have associated systemic levels of LTB₄ with the severity of the ARDS and the degree of hypoxemia. It has also been reported that the higher the plasma levels of LTB₄, the higher the degree of hypoxemia. Increased mortality has been observed in patients with higher baseline levels of plasma LTB₄ [26,29]. All these data confirm that LTB₄ is a proinflammatory molecule with a fundamental role in the cascade that leads to the genesis and evolution of respiratory distress, as well as being an excellent prognostic marker [25,27].

Attempts have been made to modulate the inflammatory response in ARDS using various strategies (corticoids, indomethacin, etc.) without much success in humans [30,31]. One enormously attractive approach would be to modulate the release of final eicosanoid mediators by modifying the intake of their potential initial precursors. PN rich in LCT, and in particular in linoleic acid, is known for its potential effects on the synthesis of proinflammatory mediators and secondarily, a potential deterioration in lung function [32,33] - as we saw in our study in our LCT patients, who presented significant increases in all eicosanoid values. Several strategies have been used to minimize the intake of linoleic acid and to avoid its negative effects. The use of emulsions with LCT/MCT would lead to the synthesis of lower amounts of eicosanoid, since the rapidly oxidized MCT would not act as eicosanoid precursors. Many studies in the literature report clinically divergent results [14,17,34-36]. Of course, MCT intake may induce ketosis, with the limitations that this presents in patients with diabetes mellitus or in similar situations [37]. Comparing patients with ARDS treated with LCT vs. LCT/MCT emulsions, our group reported neutral results in eicosanoid synthesis [38]. A lower amount of PUFA n-6 is provided in LCT/MCT emulsions, but the n-6/n-3 ratio is not changed, with the result that non-recommendable values may theoretically persist. Enriching lipid emulsions with FO, which could "modulate" the response of the body to aggression, has been studied as a treatment strategy in patients with ARDS receiving enteral nutrition [16], but there is little information

available on patients with intolerance of the digestive route and who require PN.

The use of OF-enriched PN has been shown to be safe and well tolerated in critical patients [20,39]. There are also many examples of a favourable profile in eicosanoid synthesis, particularly of LTB₄, in many chronic diseases such as psoriasis [40]. But where it has been studied most is in the surgical patient. In one series of surgical patients the use of an emulsion consisting of LCT-MCT-FO and olive oil minimized the production of LTB₄ and increased LTB₅, and reduced hospital stay [41]. An immunomodulatory effect on the generation of lipid mediators has also been found after administering an FO-enriched emulsion [42]. This same favourable immunomodulatory effect could be observed in septic patients [43].

Focusing on the effect of FO-enriched lipid emulsions on acute lung injury (ALI) and ARDS, we found many studies of animal models but very few of humans. A protective effect of n-3 has been reported in ALI animal models; the administration of arachidonic acid (AA) or eicosapentanoic acid (EPA) aggravates or reduces, respectively, the edema in animal models (rabbits) with respiratory failure in sepsis [44]. Administration of AA is accompanied by a higher release of leukotrienes and TXA₂, whereas with the administration of EPA LTB₄ formation is blocked and there are increases in n-5 series and TXA₃ [43-48]. The FO-rich lipid emulsions probably reduce the adverse effects of the synthesis of mediators by the AA pathway, such as pulmonary hypertension, pulmonary edema and the accumulation of pulmonary neutrophils [43]. However, little information is available on the possible modulation with FO-enriched lipid emulsions in patients with ARDS. In a recent trial with similar diet in a septic population, an increase in EPA levels was demonstrated with a decrease in cytokines and an improvement in gas exchange [21].

One of the limitations of our trial is the small population size due to our decision to include ARDS patients with low levels of multiorgan dysfunction. Because of our trial design, with short periods of lipid emulsion administration, we cannot draw conclusions regarding either survival or quality of life. The baseline eicosanoid differences were larger in arterial blood samples.

Conclusions

In our series of patients with ARDS, we found a favourable lipid mediator synthesis profile in patients treated with an FO-enriched lipid emulsion, but not in patients treated with LCT. This potentially significant finding should be confirmed in clinical studies of patients receiving parenteral nutrition with a lipid emulsion similar to the one used here. It is well known that these mediators play a crucial role in this highly "inflammatory" and severe process in patients with ARDS.

List of Abbreviations

ARDS: Acute respiratory distress syndrome; APACHEII: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; MCT: Medium-chain triglycerides; LCT: Long-chain triglycerides; FO: fish oil; LTB₄: Leukotriene B₄; TXB₂: thromboxane B₂; 6-keto PGF_{1α}: 6-keto prostaglandin F₁; PN: Parenteral nutrition; n-6: Fatty acids of the n-6 series; n-3: Fatty acids of the n-3 series; TXA₂: thromboxane A₂; SPSS: Statistical Package for the Social Sciences; PG I₂: Prostaglandin I₂; PUFA n-6: Polyunsaturated series 6 fatty acid; LTB₅: Leukotriene B₅; ALI: acute lung injury; AA: arachidonic acid; EPA: eicosapentaenoic acid; n-5: Fatty acids of the n-5 series.

Acknowledgements

We thank both medical and nursing staff at the General ICU at Vall d'Hebron Hospital, without whom this study would not have been possible.

Author details

¹Critical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital. Vall d'Hebron Research Institute. Passeig Vall d'Hebron 119-129. 08035 Barcelona, Spain.
²Biochemistry Department, Vall d'Hebron University Hospital. Vall d'Hebron Research Institute. 119-129. 08035 Barcelona, Spain. ³Pharmacy Department, Vall d'Hebron University Hospital. Vall d'Hebron Research Institute. 119-129. 08035 Barcelona, Spain. ⁴Nutritional Support Unit, Vall d'Hebron University Hospital. Vall d'Hebron Research Institute. 119-129. 08035 Barcelona, Spain.
⁵Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

Authors' contributions

JS participated in both the study design and coordination, and drafted the manuscript. JM participated in both the study design and coordination, and performed the statistical analysis. JS participated in both the study design and coordination. PC participated in the study design. PS participated in the study design. MP designed and coordinated the study, and reviewed the final manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that this study has been financed by B. Braun Medical.

Received: 29 September 2010 Accepted: 8 April 2011

Published: 8 April 2011

References

1. Carpentier YA, Simoens C, Siderova V, el Nakadi I, Vanweyenbergh V, Eggerickx D, Deckelbaum RJ: **Recent development in lipid emulsions: relevance to intensive care.** *Nutrition* 1997, **13**(Suppl 9):73-78.
2. Carpentier YA: **Are present fat emulsions appropriate?** In *Metabolic support of the critically ill patient*. Edited by: Wilmore DW, Carpentier YA. Springer Berlin Heidelberg, New York; 1993:157-171.
3. Greene HL, Hazlett D, Demaree R: **Relationship between Intralipid-induced hyperlipemia and pulmonary function.** *Am J Clin Nutr* 1976, **29**:127-135.
4. Suchner U, Katz DP, Fürst P, Beck K, Felbinger TW, Senftleben U, Thiel M, Goetz AE, Peter K: **Effects of intravenous fat emulsions on lung function in patients with acute respiratory distress syndrome or sepsis.** *Crit Care Med* 2001, **29**:1569-1574.
5. Moore FA: **Caution: Use fat emulsions judiciously in intensive care patients.** *Crit Care Med* 2001, **29**:1644-1645.
6. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R: **Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination.** *Intensive Care Med* 1994, **20**:225-232.
7. Matthay MA, Abraham E: **Beta-adrenergic agonist therapy as a potential treatment for acute lung injury.** *Am J Respir Crit Care Med* 2006, **173**:254-255.
8. Roca O, Sacanell J, Laborda C, Pérez M, Sabater J, Burgueño MJ, Domínguez L, Masclans JR: **Cohort study on the incidence of ARDS in patients admitted to the ICU and mortality prognostic.** *Med Intensiva* 2006, **30**:6-12.
9. Ku EC, Lee W, Kothari HV, Scholer DW: **Effect of diclofenac sodium on the arachidonic acid cascade.** *Am J Med* 1986, **80**:18-23.
10. Trebble TM, Wootton SA, Miles EA, Mullee M, Arden NK, Ballinger AB, Stroud MA, Burdge GC, Calder PC: **Prostaglandin E2 production and T cell function after fish-oil supplementation: response to antioxidant cosupplementation.** *Am J Clin Nutr* 2003, **78**:376-382.
11. Feldman M, Maini RN: **The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.** *Rheumatology* 1999, **38**(Suppl 2):3-7.
12. Henderson WR: **Role of leukotrienes in asthma.** *Annals of Allergy* 1994, **72**:272-278.
13. Mesa García MD, Aguilera García CM, Gil Hernández A: **Importancia de los lípidos en el tratamiento nutricional de las patologías de base inflamatoria.** *Nutr Hosp* 2006, **21**(supl 2):30-43.
14. Fiaccadori E, Tortorella G, Gonzi G, Pincolini S, Belli L, Albertini D, Beghi C, Avogaro A: **Hemodynamic, respiratory, and metabolic effects of medium-chain triglyceride-enriched lipid emulsions following valvular heart surgery.** *Chest* 1994, **106**:1660-1667.
15. García de Lorenzo A, Denia R, Atlan P, Martínez-Ratero S, Le Brun A, Evard D, Bereziat G: **Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: a randomised double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion v. medium/long-chain triacylglycerols.** *Br J Nutr Med* 2005, **94**:221-30.
16. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, Van Hoozen C, Wennberg AK, Nelson JL, Noursalehi M: **Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, γ-linolenic acid and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome.** *Crit Care Med* 1999, **27**:1409-1420.
17. Masclans JR, Iglesias R, Bermejo B, Pico M, Rodríguez-Roisin R, Planas M: **Gas exchange and pulmonary haemodynamic responses to fat emulsions in acute respiratory distress syndrome.** *Intensive Care Med* 1998, **24**:918-23.
18. Calder PC: **Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients.** *Braz J Med Biol Res* 2003, **36**:43-446.
19. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force: **Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients.** *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002, **26**:1SA-138SA.
20. Sabater J, Masclans JR, Sacanell J, Chacon P, Sabin P, Planas M: **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.** *Lipids Health Dis* 2008, **23**:7:39.
21. Barbosa VM, Miles EA, Calhau C, Lafuente E, Calder PC: **Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial.** *Crit care* 2010, **14**:R5.
22. Lamy M, Deby-Dupont G, Deby C, Braun M, Van Erck J, Damas P: **Arachidonic acid and cyclo-oxygenase metabolism in acute lung injury.** In *Acute respiratory distress syndrome*. Edited by: Artigas A, Lemaire L, Suter PM, Zapol WM. New York: Churchill Livingstone; 1992:105-119.
23. Martin TR, Pistoresse BP, Chi EY, Goodman RB, Matthay MA: **Effects of leukotriene B4 in the human lung. Recruitment of neutrophils into the alveolar spaces without a change in protein permeability.** *J Clin Invest* 1989, **84**:1609-1619.
24. Antonelli M, Bufi M, De Blasi RA, Crimi G, Conti G, Mattia C, Vivino G, Lenti L, Lombardi D, Dotta A, Pontieri G, Gerparetto A: **Detection of leukotrienes B4, C4 and of their isomers in arterial, mixed venous plasma and bronchoalveolar lavage fluid from ARDS patients.** *Intensive Care Med* 1989, **15**:296-301.
25. Bowton DL: **Leukotriene B4, acute respiratory distress syndrome, and outcomes.** *Crit Care Med* 2000, **28**:262-263.
26. Amat M, Barcons M, Mancebo J, Mateo J, Oliver A, Mayoral JF, Fontcuberta J, Vila L: **Evolution of leukotriene B4, peptide leukotrienes, and interleukin-8 plasma concentrations in patients at risk of acute respiratory distress syndrome and with acute respiratory distress syndrome: mortality prognostic study.** *Crit Care Med* 2000, **28**:57-62.
27. Stephenson AH, Lonigro AJ, Hyers TM, Webster RO, Fowler AA: **Increased concentrations of leukotrienes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with ARDS or at risk for ARDS.** *Am Rev Respir Dis* 1988, **138**:714-719.
28. Caironi P, Ichinose F, Liu R, Jones RC, Bloch KD, Zapol WM: **5-Lipoxygenase deficiency prevents respiratory failure during ventilator-induced lung injury.** *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **172**:334-343.

29. Masclans JR, Sabater J, Sacanell J, Chacon P, Sabin P, Roca O, Planas M: **Possible prognostic value of leukotriene B(4) in acute respiratory distress syndrome.** *Respir Care* 2007, **52**:1695-700.
30. Marra SW, Oliver AM: **Successful treatment of adult respiratory distress syndrome with oral ibuprofen (letter).** *Crit Care Med* 1991, **19**:301.
31. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, Karimian K, Higgins S, Bradley R, Metz CA, Harris TR, Brigham KL: **High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome.** *N Engl J Med* 1987, **317**:1565-1570.
32. Venus B, Smith RA, Patel C, Sandoval E: **Hemodynamic and gas exchange alterations during intralipid infusion in patients with adult respiratory distress syndrome.** *Chest* 1989, **95**:1278-1281.
33. Hwang T-S, Huang S-L, Chen M-F: **Effects of intravenous fat emulsion on respiratory failure.** *Chest* 1990, **97**:934-938.
34. Radermacher P, Santak B, Strobach H, Schror K, Tarnow J: **Fat emulsions containing medium chain triglycerides in patients with sepsis syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and gas exchange.** *Int Care Med* 1992, **18**:231-4.
35. Lekka ME, Liokatis S, Nathanail C, Galani V, Nakos G: **The impact of intravenous fat emulsion administration in acute lung injury.** *Am J Respir Crit Care Med* 2004, **169**:638-44.
36. Faucher M, Bregeon F, Gainnier M, Thirion X, Auffray JP, Papazian L: **Cardiopulmonary effects of lipid emulsions in patients with ARDS.** *Chest* 2003, **124**:285-291.
37. Ulrich H, Pastores SM, Katz DP, Kvetan V: **Parenteral use of medium-chain triglycerides: a reappraisal.** *Nutrition* 1996, **12**:231-8.
38. Planas M, Masclans JR, Iglesias R, Porta I, Valls M, Bermejo B: **Eicosanoids and fat emulsions in acute respiratory distress syndrome patients.** *Nutrition* 1997, **13**:202-5.
39. Tappy L, Berger MM, Schwarz JM, Schneiter P, Kim S, Revelly JP, Chioléro R: **Metabolic effects of parenteral nutrition enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients.** *Clin Nutr* 2006, **25**:588-95.
40. Grimminger F, Maysr P, Papavassilis C, Thomas M, Schlotzer E, Heuer KU, Führer D, Hinsch KD, Walmrath D, Schill WB, Seeger W: **A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of n-3 fatty acid based lipid infusion in acute, extended guttate psoriasis. Rapid improvement of clinical manifestations and changes in neutrophil leukotriene profile.** *Clin Investig* 1993, **71**:634-43.
41. Grimm H, Mertes N, Goeters C, Schlotzer E, Mayer K, Grimminger F, Fürst P: **Improved fatty acid and leukotriene pattern with a novel lipid emulsion in surgical patients.** *Eur J Nutr* 2006, **45**:55-60.
42. Morlion BJ, Torwesten E, Lessire H, Sturm G, Peskar BM, Fürst P, Puchstein C: **The effect of parenteral fish oil on leukocyte membrane fatty acid composition and leukotriene-synthesizing capacity in patients with postoperative trauma.** *Metabolism* 1996, **45**:1208-13.
43. Mayer K, Grimm H, Grimminger F, Seeger W: **Parenteral nutrition with n-3 lipids in sepsis.** *Br J Nutr* 2002, **87**(Suppl 1):69-75.
44. Grimminger F, Wahn H, Mayer K, Kiss L, Walmrath D, Bahkdi S, Seeger W: **Impact of arachidonic versus eicosapentaenoic acid on exotoxin-induced lung vascular leakage: relation to 4-series versus 5-series leukotriene generation.** *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **155**:513-519.
45. Grimminger F, Mayer K, Krämer HJ, Stevens J, Walmrath D, Seeger W: **Differential vasoconstrictor potencies of free fatty acids in the lung vasculature: 2-versus 3-series prostanoid generation.** *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **267**:259-265.
46. Grimminger F, Wahn H, Krämer HJ, Stevens J, Mayer K, Walmrath D, Seeger W: **Differential influence of arachidonic vs. eicosapentaenoic acid on experimental pulmonary hypertension relation to TxA2 versus TxA3 generation.** *Am J of Physiol* 1995, **268**(6Pt2):H2252-9.
47. Grimminger F, Mayer K, Kiss L, Wahn H, Walmrath D, Bahkdi S, Seeger W: **Synthesis of 4- and 5- series leukotrienes in the lung microvasculature challenged with Escherichia coli hemolysin: Critical dependence on exogenous free fatty acid supply.** *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997, **16**:317-324.
48. Grimminger F, Mayer K, Kiss L, Walmrath D, Seeger W: **PAF induced synthesis of tetraenoic and pentaenoic leukotrienes in a model of pulmonary microvascular leukostasis.** *Am Journal of Physiology (lung Cellular and Molecular Physiology)* 2000, **278**:L268-L275.

doi:10.1186/1743-7075-8-22

Cite this article as: Sabater *et al.*: 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. *Nutrition & Metabolism* 2011 **8**:22.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Research

Open Access

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^{1,5}, Joan Ramon Masclans^{1,5}, Judit Sacanell^{1,5}, Pilar Chacon^{2,5}, Pilar Sabin^{3,5} and Merce Planas^{*4,5}

Address: ¹Intensive Medicine Department, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, ²Biochemistry Department, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, ³Pharmacy Department, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain, ⁴Nutritional Support Unit, Hospital General Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain and ⁵Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

Email: Joan Sabater - 32611jsr@comb.es; Joan Ramon Masclans - 32611jsr@comb.es; Judit Sacanell - 32611jsr@comb.es; Pilar Chacon - 32611jsr@comb.es; Pilar Sabin - 32611jsr@comb.es; Merce Planas* - mplanas@vhebron.net

* Corresponding author

Published: 23 October 2008

Received: 6 August 2008

Lipids in Health and Disease 2008, **7**:39 doi:10.1186/1476-511X-7-39

Accepted: 23 October 2008

This article is available from: <http://www.lipidworld.com/content/7/1/39>

© 2008 Sabater et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Introduction: We investigated the effects on hemodynamics and gas exchange of a lipid emulsion enriched with omega-3 fatty acids in patients with ARDS.

Methods: The design was a prospective, randomized, double-blind, parallel group study in our Intensive Medicine Department of Vall d'Hebron University Hospital (Barcelona-Spain). We studied 16 consecutive patients with ARDS and intolerance to enteral nutrition (14 men and 2 women; mean age: 58 ± 13 years; APACHE II score: 17.8 ± 2.3 ; Lung Injury Score: 3.1 ± 0.5 ; baseline PaO₂/FiO₂ ratio: 149 ± 40). Patients were randomized into 2 groups: Group A (n = 8) received the study emulsion Lipoplus® 20%, B.Braun Medical (50% MCT, 40% LCT, 10% ω-3); Group B (n = 8) received the control emulsion Intralipid® Fresenius Kabi (100% LCT). Lipid emulsions were administered during 12 h at a dose of 0.12 g/kg/h. Measurements of the main hemodynamic and gas exchange parameters were made at baseline (immediately before administration of the lipid emulsions), every hour during the lipid infusion, at the end of administration, and six hours after the end of administration lipid infusion.

Results: No statistically significant changes were observed in the different hemodynamic values analyzed. Likewise, the gas exchange parameters did not show statistically significant differences during the study. No adverse effect attributable to the lipid emulsions was seen in the patients analyzed.

Conclusion: The lipid emulsion enriched with omega-3 fatty acids was safe and well tolerated in short-term administration to patients with ARDS. It did not cause any significant changes in hemodynamic and gas exchange parameters.

Trial registration: ISRCTN63673813

Introduction

The lipid emulsions generally used in the parenteral nutrition of critically ill patients are rich in long-chain triglycerides (LCT), especially linoleic acid (polyunsaturated series 6 fatty acid; PUFA n-6, 18:2 n-6). These preparations guarantee an optimal energy supply and prevent deficiency in essential fatty acids[1]. These fatty acids, aside from producing adverse metabolic effects (transitory hyperlipidemias), can alter pulmonary gas exchange due to their potentially proinflammatory properties [2].

The MCT/LCT emulsions are oxidized faster and provide fewer amounts of PUFAs than a LCT emulsions. While MCT emulsions do not interfere with eicosanoids synthesis, it has been considered as neutral. Thus MCT/LCT emulsions have been associated with a lower risk of lipid peroxidation and fewer alterations of membrane structures[3].

Polyunsaturated fatty acids of the n-3 series (PUFA n-3) are precursors of biologically active substances, e.g. the series 3 and 5 eicosanoids. These molecules use the same metabolic routes and compete for the same elongases and desaturases as linoleic and arachidonic, but ultimately they are mediators that have a much less active biological profile than linoleic acid derivatives[4]. In 146 patients with ARDS treated with an enteral diet rich in eicosapentaenoic acid, γ -linolenic, and antioxidants, an improved $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, and a reduction in pulmonary inflammatory response, frequency of new organ failures, days of mechanical ventilation and long of stay in intensive care were observed[5]. In 100 patients with acute pulmonary injury receiving a similar enteral diet, oxygenation was better, pulmonary compliance improved, and there was less need for mechanical ventilation[6]. The administration of LCT emulsions has been associated with changes in pulmonary function that depend on pulmonary disease, dose, duration, and speed of administration, and kind of infused lipids [7,8].

Many patients with ARDS require sedoanalgesia and myorelaxation, inducing intestinal ileus and making intolerance to enteral nutrition. We hypothesized that adding n-3 to a MCT/LCT emulsion used in parenteral nutrition, should be beneficial because of the reduced amount of PUFA, would be less toxic than a lipid emulsion based on soybean oil, and that the addition of fish oil would be protective because of its anti-inflammatory properties[4]. The present study evaluated the hemodynamic changes and variations in pulmonary gas exchange that occurred in patients with ARDS given an intravenous lipid emulsion enriched with n-3 fatty acids.

Materials and methods

Patients

We studied 16 consecutive patients with ARDS in the first 48 hours of admission and intolerance of enteral nutrition defined by gastric aspirates higher than 300 ml. Patients were enrolled after approval of the study by the Committee of Clinical Trials of the Vall d'Hebron General University Hospital of Barcelona. All the patients or their representatives signed an informed consent before enrollment in the study. The inclusion criteria were: bilateral pulmonary infiltrates of sudden onset in the chest radiograph, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ less than 200, and pulmonary capillary pressure less than 18 mm Hg[9]. Table 1 shows the clinical characteristics of the patients studied. Patients were excluded for age younger than 18 or older than 85 years, pregnancy, liver failure, HIV positivity, leukopenia ($< 3500 \text{ mm}^3$), thrombocytopenia ($< 100,000 \text{ mm}^3$), severe renal insufficiency (creatinine $> 6 \text{ mg/dl}$) or need for renal dialysis, signs of heart failure, transplantation, multiple blood transfusions, participation in other clinical trials simultaneously or in the last 60 days, treatment with nitrous oxide or corticoids (prednisolone 2 mg/kg/d or equivalent), multiple organ failure, severe dyslipidemia, or propofol treatment.

Patients were sedated with morphine and midazolam and muscular relaxation was used as needed. All patients were ventilated mechanically (Mallinckrodt Puritan Bennett 7200 series, Carlsbad, CA, USA). Monitorization included continuous electrocardiography (ECG), heart rate (HR), pulse oximetry (SpO_2), invasive blood pressure, pulmonary artery catheterization, and continuous cardiac output by thermodilution.

Measurements

A central venous catheter was inserted to administer the lipid emulsions. The basic parameters of pulmonary mechanics were monitored with the respirator and external monitoring. Cardiac output (CO) was measured by thermodilution. Systemic blood pressure (SBP), central venous pressure (CVP), pulmonary artery pressure (PAP), and pulmonary capillary pressure (PCP) were monitored by transducers placed on the middle anteroposterior chest, zeroed to atmospheric pressure, and calibrated electronically. Systemic (SVR) and pulmonary (PVR) vascular resistance, O_2 transport (DO_2), and pulmonary Q_s/Q_t were calculated with the usual formulas. Blood samples were drawn under anaerobic conditions through catheters placed in the radial artery and pulmonary artery. Oxygen (PaO_2) and carbon dioxide (PaCO_2) partial pressure, pH, and the concentration and mixed arterial and venous saturation of haemoglobin were measured using standard electrodes.

Table 1: Clinical characteristics of patients

Diagnosis	Sex	Age	PaO ₂ /FiO ₂	LIS	APACHEII	PEEP	Outcome
Group A: n=3							
1. Pneumonia	M	74	98	4	18	7	D
2. Pneumonia	M	48	166	2.3	17	8	D
3. Pneumonia	M	64	133	3.6	18	12	D
4. Sepsis	M	50	189	3	15	10	L
5. Smoke aspiration	M	40	132	3	16	11	L
6. Bronchoaspiration	M	72	84	2.6	21	8	D
7. Mediastinitis	M	70	147	3.3	19	10	L
8. Bronchoaspiration	M	36	183	2.5	15	7	L
Total Group A:	8 M	56 ± 15	141 ± 37	3 ± 0.5	17.4 ± 2.1	9.1 ± 1.9	4D/4L
Group B: LCT							
1. Pancreatitis	F	52	152	3	16	11	L
2. Bronchoaspiration	M	57	198	4	21	15	L
3. Bronchoaspiration	M	56	177	2.6	17	9	D
4. Status postpneumectomy	M	63	60	4	19	10	L
5. Pneumonia	M	71	181	3	18	10	L
6. Pneumonia	M	43	186	3.3	14	8	L
7. Pneumonia	M	53	153	3	19	10	D
8. Pneumonia	F	81	157	3	22	9	L
Total Group B	6M/2F	59 ± 12	158 ± 43	3.2 ± 0.5	18.2 ± 2.6	10.3 ± 2.1	2D/6L
Total n:16	14M/2F	58 ± 13	149 ± 40	3.1 ± 0.5	17.8 ± 2.3	9.7 ± 2	6D/10L

LIS: Lung Injury Score. APACHEII: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. PEEP: Positive End Expiratory Pressure. M: male. F: female. D: dead. L: alive.

Study design

In the first 48 hours after the diagnosis of ARDS and before receiving artificial nutrition, patients were randomized into two different groups: Group A (n = 8) received the study emulsion Lipoplus® 20%, B. Braun Medical (50% MCT, 40% LCT, 10% ω-3); Group B (n = 8) received the control emulsion Intralipid® 20% Fresenius Kabi (100% LCT). The lipid emulsions were administered

during 12 hours at a rate of 0.12 g/kg/h. During the lipid perfusion no recruitment manoeuvres were done.

Measurements were made at baseline (immediately before the administration of lipid emulsions, every hour during the lipid infusion, at the end of lipid perfusion and six hours latter. Data reported in tables: baseline (t 0), six hours of perfusion (t 6); end of perfusion (t 12), and six hours after perfusion (t 18). Basic parameters of pulmo-

nary mechanics, arterial and mixed venous gas analysis, hemodynamic parameters, and oxygen transport were measured at all stages.

Statistical analysis

The data were imported from Access databases to SPSS. The following statistical parameters were calculated for numerical variables: mean and standard deviation. Differences in the means were analyzed by the T-test. Differences in time of the different parameters studied, depending on the type of emulsion, were assessed by repeated-measure analysis of variance (ANOVA). The level of statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

Characteristics of the study population

At baseline, the groups were comparable (table 1, 2 and 3). Probably because of the exclusion criteria, the majority of the patients studied are patients with primary pulmonary disease as primary etiology of the ARDS. Although mortality was 50% in group A and 25% in group B, no significant differences in survival between the two groups were found. Probably the differences in mortality between groups are a simple size question. The global mortality rate in the ICU during the study period time was 22%; in this ICU no patients with coronary disease or cardiovascular surgery were admitted. All patients were sedated with midazolam and morphine in continuous perfusion and underwent controlled-volume ventilation. No significant modifications in the ventilation parameters were necessary during the study period time. There were no significant changes between the two groups.

Effect on gas exchange

After the administration of lipid emulsions, no significant modifications, intragroup or intergroup, in gas exchange or respiratory variables were observed (table 3)

Effect on hemodynamics

No significant differences were observed in either blood pressure or any other parameter studied during the administration of the lipid emulsions. Comparison of the changes between the two groups only yielded significant findings for pulmonary capillary pressure, which was lower at the end of emulsion infusion in group A, which received the lipid emulsion enriched with n-3 fatty acids. The fluid balance and medications used were similar in both groups (table 2).

Discussion

The results of the present study suggest that none of the lipid emulsions administered at the rate and for the duration studied here produced gas exchange or hemodynamic disturbances in patients with ARDS. This suggests that the emulsions were clinically safe under these condi-

tions. The changes in gas exchange induced by lipid emulsions in patients with ARDS depend on various factors such as the rate of administration and duration, composition of the lipid emulsions (as precursors of prostanoid synthesis), and the characteristics of the study populations (tables 4a, and 4b).

Analysis of the cardiopulmonary effects of lipid emulsions in our previous studies and the literature yields contradictory findings. In relation to the administration of LCT enriched emulsions; in healthy adults the administration of 4 hours infusion of Intralipid was followed by a significant increase in systolic and diastolic blood pressure as well as heart rate[10]. 500 ml of LCT 20% infusion increases pulmonary artery pressure and venous admixture in critically ill patients. The changes observed were temporary and coincidental with serum lipemia[11]. The same authors, in ARDS patients observed that an infusion of 20% LCT at 3.0 ± 0.3 mg/kg/min was followed by a transitory reduction in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, and an increase in MPAP, pulmonary vascular resistance and pulmonary venous admixture[12]. In different type of patients, the administration of 500 ml of LCT 10% in 4 h resulted in a reduction of the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio and increased P(A-a)O_2 and intrapulmonary shunting only in patients with ARDS[8]. Slow infusion of an LCT 20% emulsion (500 ml in 10 h) to patients with pulmonary injury increased intrapulmonary shunting, possibly by increasing the production of endogenous vasodilators, while rapid administration of the emulsion (500 ml in 5 h) increased MPAP possibly due to synthesis of endogenous vasoconstrictors[7].

Although, theoretically, the administration of emulsions enriched with MCT/LCT should have a neutral effect due to the few amount of PUFAs, the review of the literature was not concordant. In septic patients MCT/LCT administration did not induce any alterations in pulmonary hemodynamics, gas exchange, or distribution of ventilation/perfusion[13]. No hemodynamic neither respiratory modifications were observed in patients immediately after valvular surgery[14] or in critically ill patients with mechanical ventilation[15]. In contrast, deterioration of oxygenation, compliance, and pulmonary vascular resistance was observed after administering MCT/LCT to patients with ARDS[16]. Our group analyzed the gas exchange and pulmonary haemodynamic responses to LCT or MCT/LCT in ARDS patients. LCT infusion was followed by an increment in oxygen consumption without alterations in arterial oxygenation probably by the beneficial effect of the increase in cardiac output observed[17]. Also in patients with ARDS, while LCT infusion was followed by an increase in MPAP, and in pulmonary venous admixture, and a decrease in arterial PaO_2 , MCT/LCT infusion produced an increase in oxygen consumption, car-

Table 2: Hemodynamic parameters

	T-0 h (baseline, preinfusion)	T-6 h	T-12 h (final infusion)	T-18 h (6 h postinfusion)
HR				
A: n-3	91 ± 19	101 ± 20	100 ± 21	91 ± 25
B: LCT	95 ± 13	93 ± 12	95 ± 12	84 ± 16
CO				
A: n-3	7.8 ± 2.8	8.4 ± 2.7	8.5 ± 2.7	7.8 ± 3
B: LCT	6.9 ± 1.3	7.3 ± 1.9	6.8 ± 1.6	6.1 ± 1.3
SAP				
A: n-3	127 ± 19	113 ± 14	117 ± 15	131 ± 24
B: LCT	126 ± 9	126 ± 10	124 ± 14	121 ± 14
MPAP				
A: n-3	26 ± 5	29 ± 4	28 ± 7	28 ± 6
B: LCT	30 ± 7	31 ± 7	31 ± 6	28 ± 7
PW				
A: n-3	13 ± 4*	13 ± 2	14 ± 3	14 ± 4
B: LCT	16 ± 2	17 ± 2	17 ± 2	16 ± 2
PVR				
A: n-3	162 ± 122	187 ± 98	155 ± 68	162 ± 92
B: LCT	147 ± 84	142 ± 102	138 ± 79	134 ± 77
SVR				
A: n-3	822 ± 328	644 ± 194	629 ± 228	864 ± 376
B: LCT	863 ± 217	840 ± 274	884 ± 298	932 ± 238
DO₂				
A: n-3	1074 ± 340	1171 ± 406	1174 ± 372	1066 ± 518
B: LCT	966 ± 224	1023 ± 330	936 ± 227	856 ± 225
VO₂/DO₂				
A: n-3	0.22 ± 0.04	0.24 ± 0.05	0.23 ± 0.04	0.25 ± 0.06
B: LCT	0.26 ± 0.05	0.25 ± 0.04	0.27 ± 0.03	0.25 ± 0.04
Q_s/Q_t				

Table 2: Hemodynamic parameters (Continued)

A: n-3	33 ± 10	31 ± 8	33 ± 11	28 ± 7
B: LCT	28 ± 11	27 ± 6	25 ± 8	25 ± 9
BT				
A: n-3	38.1 ± 1	38 ± 0.9	38.1 ± 0.8	37.6 ± 1.2
B: LCT	37.6 ± 0.4	37.5 ± 0.6	37.6 ± 0.4	37.1 ± 1

HR: heart rate, CO: cardiac output, SAP: systolic artery pressure, MPAP: mean pulmonary artery pressure, PW: pulmonary artery occlusion pressure, PVR: pulmonary vascular resistances, SVR: systemic vascular resistances DO₂: oxygen delivery, Q_s/Q_t: venous admixture ratio, BT: body temperature.

* p < 0.05 between baseline groups

Table 3: Respiratory parameters

	T-0 h (baseline, preinfusion)	T-6 h	T-12 h (final infusion)	T-18 (6 h postinfusion)
PaO₂/FiO₂				
A: n-3	137 ± 35	143 ± 44	161 ± 87	162 ± 59
B: LCT	158 ± 43	158 ± 47	184 ± 84	192 ± 66
pH				
A: n-3	7.42 ± 0.07	7.41 ± 0.07	7.38 ± 0.06	7.41 ± 0.07
B: LCT	7.40 ± 0.07	7.41 ± 0.06	7.40 ± 0.06	7.41 ± 0.1
PaO₂				
A: n-3	90 ± 25	99 ± 17	127 ± 85	106 ± 30
B: LCT	101 ± 32	99 ± 31	113 ± 59	122 ± 42
PaCO₂				
A: n-3	42 ± 2.3	41.2 ± 4.9	44.6 ± 4.7	43.8 ± 5
B: LCT	40.5 ± 7.6	41.9 ± 8	41.3 ± 5	40.5 ± 6
ST BIC				
A: n-3	26.6 ± 4.5	25.5 ± 4.7	25.6 ± 4.1	26.6 ± 3.4
B: LCT	24.5 ± 4	25.9 ± 5.4	25 ± 3.1	25.5 ± 5.2
BE				
A: n-3	2.4 ± 4.6	0.9 ± 4.8	0.6 ± 4.5	1.9 ± 4.4
B: LCT	0.1 ± 4.4	1.2 ± 5	0.3 ± 4	0.9 ± 5.5

BE: base excess, ST BIC: standard bicarbonate.

Table 4: Cardiopulmonary effects of LCT and MCT/LCT in humans

A (LCT)				
Author	Emulsion	Infusion rate	Patients	Results
Venus[11]	20% LCT	100 g/10 h	Sepsis Non-sepsis	↑ MPAP, ↑ Q_s/Q_t
Venus[12]	20% LCT	100 g/8 h	ARDS	↓ PaO_2/FiO_2 ↑ MPAP, ↑ Q_s/Q_t , ↑ PVR
Hwang[8]	10% LCT	50 g/4 h	Healthy ARDS Pneumonia COPD	↓ Q_s/Q_t , ↑ PaO_2/FiO_2 ↑ Q_s/Q_t , ↓ PaO_2/FiO_2 No changes No changes
Mathru[7]	20% LCT	100 g/10 h 100 g/5 h	ARDS ARDS	↑ Q_s/Q_t , =MPAP = Q_s/Q_t , ↑ MPAP
B (MCT/LCT)				
Radermacher[13]	20% MCT/LCT	50 g/4 h	Sepsis	No changes
Fiaccadori[14]	20% MCT/LCT	3.3 mg/kg min	Heart surgery	No changes
Maslans[17]	20% LCT 20% MCT/LCT	2 mg/kg/min 12 h 2 mg/kg/min 12 h	ARDS ARDS	↑ CO No changes
Smyrniotis[18]	20% LCT 20% MCT/LCT	50% non-prot cal	Pancreatitis with ARDS	↑ MPAP, ↑ Q_s/Q_t , and ↓ PaO_2/FiO_2 ↑ VO_2 , ↑ CO
Chassard[19]	20% LCT 20% MCT/LCT	3 mg/kg/min 8 h 3 mg/kg/min 8 h	Sepsis	No changes ↑ VO_2
Faucher[20]	20% LCT 20% MCT/LCT	1 ml/kg/h 6 h 1 ml/kg/h 6 h	ARDS	↑ PaO_2/FiO_2 , ↑ DO_2
Lekka[16]	20% MCT/LCT Placebo		ARDS: lipids Placebo	↓ PaO_2/FiO_2 , ↓ Comp, ↓ PVR

VO_2 : oxygen consumption, Comp: compliance.

diac output and CO_2 production[18]. In critically ill patients with mechanical ventilation, the infusion of MCT/LCT vs LCT was accompanied by increased oxygen consumption and minute ventilation[19]. A benefit in oxygenation and increased cardiac output was demonstrated in patients with ARDS treated with MCT/LCT lipid emulsions compared to LCT[20]. From the revision of different data available using LCT, MCT/LCT fat emulsions we observed contradictory effects on pulmonary and hemodynamic variables; probably due to the different pathologic situations, and the amount and rate of lipid emulsions administered.

It seems that soy bean lipid emulsions represent an imbalanced fatty acid supply, with an overabundance of n-6 PUFAs. Emulsions that include MCT and fish oil as a partial replacement for soy bean are now available, and evidence to data is that these emulsions offer some advantages over the use of soy bean alone. At the neutral metabolic effects of MCTs they added the beneficial properties of n-3 fatty acids, with diminished circulating concentrations of inflammatory eicosanoids [21-23]. Several studies in surgical and septic patients promotes the use of omega-3 lipids in these clinical situations, however few data from randomized controlled trials are available [24,25]. In patients with ARDS, our group showed that intravenous administration of an n-3 enriched lipid emul-

sion was accompanied by the synthesis of a smaller amount of proinflammatory mediators compared to LCT 100% emulsion[26].

Conclusion

In our series of patients with ARDS, no significant changes were observed in hemodynamics or gas exchange, which demonstrated the safety of n-3 enriched lipid emulsions in these critical patients. The absence of theoretically expected changes related to modifications observed in the eicosanoid profile may be due to the short duration of treatment with lipid infusion. However, now that it has been demonstrated that the n-3 enriched emulsion is safe, it can be used for studies in patients with ARDS who require PN. More prolonged use may reveal improvements in the clinical evolution of this group of patients, who traditionally bear a heavy morbidity and mortality.

Key messages

- Lipid n-3 enriched emulsions are safe in short term treatments with ARDS patients.

- Despite theoretical benefits in eicosanoid profile, the absence of clinical benefit could be due to the short treatment duration. Further studies are needed with longer infusion treatments.

List of abbreviations

ARDS: Acute respiratory distress syndrome; MCT: Medium-chain triglycerides; LCT: Long-chain triglycerides; ω -3: Omega 3; PUFA n-6: Polyunsaturated series 6 fatty acid; n-3 fatty acids: Fatty acids of the n-3 series; PUFA n-3: Polyunsaturated fatty acids of the n-3 series; EPA 20:5 n-3: Eicosapentaenoic acid; DHA 22:5 n-3: Docosahexaenoic acid ECG: Electrocardiography; HR: Heart rate; SpO₂: Pulse oximetry; CO: Cardiac output; SBP: Systemic blood pressure; CVP: Central venous pressure; PAP: Pulmonary artery pressure; PCP: Pulmonary capillary pressure; SVR: Systemic vascular resistance; PVR: Pulmonary vascular resistance; DO₂: O₂ transport; Q_s/Q_t: Venous admixture ratio; PaO₂: Oxygen partial pressure in the artery; PaCO₂: Carbon dioxide partial pressure in the artery; MPAP: Mean pulmonary artery pressure; P(A-a)O₂: Alveolo-arterial gradient; PN: Parenteral nutrition; LIS: Lung Injury Score; APACHEII: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; PEEP: Positive End Expiratory Pressure.

Competing interests

The authors declare that this study has been financed by B. Braun Medical.

Authors' contributions

JS participated in both the study design and coordination, and drafted the manuscript. JRM participated in both the

study design and coordination, and performed the statistical analysis. JS participated in both the study design and coordination. PC participated in the study design. PS participated in the study design. MP designed and coordinated the study, and reviewed the final manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

No acknowledgements are referred.

References

1. Carpentier YA, Simoens C, Siderova V, el Nakadi I, Vanweyenberg V, Eggerickx D, Deckelbaum RJ: **Recent development in lipid emulsions: relevance to intensive care.** *Nutrition* 1997, **13**(Suppl 9):73-78.
2. Moore FA: **Caution: Use fat emulsions judiciously in intensive care patients.** *Crit Care Med* 2001, **29**:1644-1645.
3. Halliwell B, Chiricos S: **Lipid peroxidation: its mechanism, measurement and significance.** *Am J Clin Nutr* 1993, **57**(5 Suppl):715S-724S.
4. Calder PC: **Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients.** *Braz J Med Biol Res* 2003, **36**:433-446.
5. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, Van Hoozen C, Wennberg AK, Nelson JL, Noursalehi M: **Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group.** *Crit Care Med* 1999, **27**:1409-1420.
6. Singer P, Theilla M, Fisher H, Gibstein L, Grozovski E, Cohen J: **Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic in ventilated patients with acute lung injury.** *Crit Care Med* 2006, **34**:1033-1038.
7. Mathru M, Dries DJ, Zecca A, Fareed J, Rooney MW, Rao TL: **Effect of fast vs slow intralipid infusion on gas exchange, pulmonary hemodynamics, and prostaglandin metabolism.** *Chest* 1991, **99**:426-429.
8. Hwang TL, Huang SL, Chen MF: **Effects of intravenous fat emulsion on respiratory failure.** *Chest* 1990, **97**:934-938.
9. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R: **The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination.** *Am J Respir Crit Care Med* 1994, **149**:818-824.
10. Stojiljkovic MP, Zhang D, Lopes HF, Lee CG, Goodfriend TL, Egan BM: **Hemodynamic effects of lipids in humans.** *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001, **280**:1674-1679.
11. Venus B, Prager R, Patel CB, Sandoval E, Sloan P, Smith RA: **Cardiopulmonary effects of intralipid infusion in critically ill patients.** *Crit Care Med* 1988, **16**:587-590.
12. Venus B, Smith RA, Patel C, Sandoval E: **Hemodynamic and gas exchange alterations during intralipid infusion in patients with adult respiratory distress syndrome.** *Chest* 1989, **95**:1278-1281.
13. Radermacher P, Santak B, Strobach H, Schror K, Tarnow J: **Fat emulsions containing medium-chain triglycerides in patients with sepsis syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and gas exchange.** *Intensive Care Med* 1992, **18**:231-234.
14. Fiaccadori E, Tortorella G, Gonzi G, Pincolini S, Belli L, Albertini D, Beghi C, Avogar A: **Hemodynamic, respiratory, and metabolic effects of medium-chain triglyceride-enriched lipid emulsions following valvular heart surgery.** *Chest* 1994, **106**:1660-1667.
15. Ball MJ, White K: **Comparison of medium and long-chain triglyceride metabolism in intensive care patients on parenteral nutrition.** *Intensive Care Med* 1989, **15**(4):250-254.
16. Lekka ME, Liokatis S, Nathanail C, Galani V, Nakos G: **The impact of intravenous fat emulsion administration in acute lung injury.** *Am J Respir Crit Care Med* 2004, **169**:638-644.
17. Masclans JR, Iglesias R, Bermejo B, Pico M, Rodriguez-Roisin R, Planas M: **Gas exchange and pulmonary haemodynamic responses to fat emulsions in acute respiratory distress syndrome.** *Intensive Care Med* 1998, **24**:918-923.

18. Smyrniotis VE, Kostopanagiotou GG, Arkadopoulos NF, Theodoraki KA, Kotsis TE, Lambrou AT, Vassiliou JG: **Long-chain versus medium-chain lipids in acute pancreatitis complicated by acute respiratory distress syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and gas exchange.** *Clin Nutr* 2001, **20**:139-143.
19. Chassard D, Guiraud M, Gauthier J, Gelas P, Berrada KR, Bouletreau P: **Effects of intravenous medium-chain triglycerides on pulmonary gas exchanges in mechanically ventilated patients.** *Crit Care Med* 1994, **22**:248-251.
20. Faucher M, Bregeon F, Gannier M, Thirion X, Auffray JP, Papazian L: **Cardiopulmonary effects of lipid emulsions in patients with ARDS.** *Chest* 2003, **124**:285-291.
21. Grimminger F, Wahn H, Mayer K, Kiss L, Walmrath D, Seeger W: **Impact of arachidonic versus eicosapentaenoic acid on exotoxin-induced lung vascular leakage: relation to 4-series versus 5-series leukotriene generation.** *Am J Resp Crit Care Med* 1997, **155**:513-519.
22. Grimminger F, Mayer K, Krämer HJ, Stevens J, Walmrath D, Seeger W: **Differential vasoconstrictor potencies of free fatty acids in the lung vasculature: 2-versus 3-series prostanoid generation.** *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **267**:259-265.
23. Mayer K, Grimm H, Grimminger F, Seeger W: **Parenteral nutrition with n-3 lipids in sepsis.** *Br J Nutr* 2002, **87**(1 Suppl):69-75.
24. Heller AR, Fischer S, Rössel T, Geiger S, Siegert G, Ragaller M, Zimmermann T, Koch T: **Impact of n-3 fatty acid supplemented parenteral nutrition on haemostasis patterns after major abdominal surgery.** *Br J Nutr* 2002, **87**(1 Suppl):95-101.
25. Tsekos E, Reuter C, Stehle P, Boeden G: **Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine setting improves patient outcome after major abdominal surgery.** *Clin Nutr* 2004, **23**:325-330.
26. Planas M: **Effect of an omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion in patients with acute respiratory distress syndrome ARDS.** *Clin Nutr* 2007, **2**:7-8.

Publish with **BioMed Central** and every scientist can read your work free of charge

"BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime."

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:
http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp



V. Discusión.

La tesis doctoral ha proporcionado información sobre la participación de algunos mediadores lipídicos implicados en el SDRA y cómo puede ser modulada su síntesis mediante el aporte de diferentes emulsiones lipídicas ricas en AGPI n-6 (LCT) o emulsiones enriquecidas con AGPI n-3 en forma de aceite de pescado y bajo aporte de ácido linoleico (AGPI n-6) (MCT/LCT/AP) en pacientes con SDRA en fase precoz.

Para efectuar estos estudios, hicimos un seguimiento de pacientes con un SDRA en su fase inicial (primeras 48 horas de evolución) con intolerancia a la nutrición enteral. Administramos las dos emulsiones lipídicas. Por una parte, una emulsión enriquecida con AGPI n-3 en forma de aceite de pescado y bajo aporte de ácido linoleico (AGPI n-6) (MCT/LCT/AP) y, por otra, una emulsión rica en AGPI n-6 (LCT), ambas administradas por vía parenteral durante 12 horas. El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Universitari de la Vall d'Hebron de Barcelona.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio demuestran que los niveles de eicosanoides analizados en los pacientes con SDRA en la fase precoz fueron superiores a los niveles de normalidad y que los niveles plasmáticos de LTB₄ se correlacionaban con el pronóstico en la población estudiada. Hecho que puede relacionarse con su papel en la secuencia patológica del SDRA.

Durante la administración de las emulsiones lipídicas, al administrar la emulsión rica en AGPI n-6 se observó un aumento de todos los eicosanoides estudiados, tanto pre como postcapilar pulmonar. Al contrario se observó al administrar la emulsión enriquecida con AGPI n-3 en forma de aceite de pescado y bajo aporte de ácido linoleico (AGPI n-6), donde se detectó una disminución en la síntesis de todos los eicosanoides, alcanzando la significancia estadística en el

LTB₄. No evidenciamos ninguna modificación significativa tanto en los parámetros hemodinámicos como en el intercambio de gases ni observamos efectos adversos atribuidos a las emulsiones lipídicas.

Estudio I: Posible valor pronóstico del leucotrieno B4 en el síndrome de distrés respiratorio agudo.

Las tablas y resultados citados en este apartado hacen referencia al artículo "*Possible prognostic value of leukotriene B(4) in acute respiratory distress syndrome*". Masclans JR, Sabater J, Sacanell J, Chacon P, Sabin P, Roca O, Planas M. *Respir Care*. 2007; 52:1695-700. Erratum in: *Respir Care*. 2012; 57:1533. Este artículo presenta los resultados del estudio I (pp. 169-174).

Tal y como afirmábamos en la introducción, el pulmón es un órgano fundamental en el metabolismo de los eicosanoides, son moléculas implicadas de manera crucial en la patogenia de los fenómenos inflamatorios que se dan en el SDRA, al ser sintetizados y liberados por las diferentes células del pulmón, en especial los neutrófilos⁷⁵. Los derivados del AA por la ruta de la COX tendrán un papel eminentemente regulador del tono vasomotor pulmonar, Mientras que los derivados de la LO participan principalmente en los fenómenos inflamatorios y del tono bronquial. Sin embargo, cada vez tenemos más datos que nos confirman la interacción compleja y dinámica de estos mediadores lipídicos en el pulmón y no solamente la "aproximación simplista y tradicional" previamente enumerada^{198,365}.

Basándose en estas premisas, diferentes estudios han analizado el impacto en las fases iniciales del SDRA de diferentes fármacos bloqueadores de la síntesis

de los eicosanoides en diferentes niveles de la cascada inflamatoria (desde la fosfolipasa o de forma más específica de la COX o la inhibición directa de algún eicosanoide como el TX) en especial mediante el uso de corticoides sin unos resultados prácticos concluyentes^{33,172}. Tampoco se han obtenido resultados en el aporte de prostaglandinas vasodilatadoras como tratamiento único¹⁶⁹.

En nuestro trabajo la población estudiada presentaba un SDRA grave con un importante grado de hipoxemia (índice de lesión pulmonar de $2,9 \pm 0,37$ y una relación $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ basal de 147 ± 37 mm Hg, con una mortalidad comparable a las series publicadas (43,8%). Aunque sin un gran componente de disfunción orgánica en un intento de minimizar en lo posible otros “sesgos productores de eicosanoides”. No obstante, pensamos que en ningún momento deja de ser una muestra de pacientes superponibles a la realidad diaria de los pacientes con SDRA. En caso contrario, los resultados no serían extrapolables a los pacientes que tratamos con SDRA en nuestras UCIs.

Estudiamos eicosanoides de todas las vías enzimáticas para poder tener una información amplia y global, el TXB_2 y el 6-Keto-PGF_{1 α} de la vía de la COX, el LTB₄ de la vía de la LO. De modo opuesto a como lo realizaron otros autores, que se centraban únicamente en mediadores de una sola vía metabólica. Pudiendo extraer conclusiones potencialmente sesgadas. Analizamos los eicosanoides tanto pre como postcapilar pulmonar, en un intento de no realizar lavado broncoalveolar para minimizar la invasividad y los potenciales riesgos, acercándolo en lo posible al manejo convencional que realizamos a esta población de pacientes.

Confirmamos que todos los pacientes presentaban niveles elevados de eicosanoides respecto a sus valores de referencia, tanto sistémico como en

sangre venosa mixta. Como en la mayoría de trabajos previos, observamos una importante dispersión en los valores de los eicosanoides. Respecto a las diferencias arterio-venosas únicamente alcanzó la significancia estadística la diferencia en el LTB₄ (Tabla 1).

Por una parte, pudimos constatar una correlación entre los niveles sistémicos de TXB₂, LTB₄ y el gradiente sistémico-pulmonar de LTB₄ y el grado de hipoxemia. Este gradiente también se correlacionó con el índice de severidad pulmonar. A mayores niveles sistémicos de TXB₂ y LTB₄ mayor grado de hipoxemia y a mayor gradiente sistémico-pulmonar, mayor nivel de gravedad pulmonar.

Por otra parte, los pacientes con niveles basales más elevados a nivel arterial de LTB₄ y TXB₂, mayores niveles en sangre venosa mezclada de LTB₄ y un gradiente sistémico-pulmonar de LTB₄ más elevado presentaban una mayor mortalidad (Figuras 2, 4, 5).

Todos estos resultados nos confirman el importante papel de estos mediadores lipídicos en el SDRA. Es crucial el rol del LTB₄ en toda la secuencia de acontecimientos que ocurren en el SDRA, en especial en sus fases iniciales, donde de forma clara marcará el pronóstico de la enfermedad. También pudimos constatar el papel significativo del TXB₂. Destaca el papel marginal de la prostaciclina en nuestra población.

Otro aspecto importante del estudio es confirmar la utilidad del gradiente sistémico-pulmonar de estos mediadores lipídicos en el SDRA, hecho ya sugerido por nuestro grupo en trabajos previos. Pensamos que esta confirmación minimiza la necesidad de realizar lavados broncoalveolares²²⁹.

Si bien se trata de una muestra homogénea, tanto por sus características clínico-demográficas como en el tratamiento recibido, el estudio adolece de un escaso tamaño muestral.

Dentro de las potenciales direcciones terapéuticas, la modulación en la síntesis de eicosanoides, tanto de forma inespecífica como específica sobre la lipoxigenasa, constituye un futuro enormemente prometedor para mejorar el pronóstico de los pacientes con SDRA.

Estudio II: Efecto de una emulsión lipídica enriquecida con ácidos grasos omega 3 sobre la síntesis de eicosanoides en el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA): estudio prospectivo, randomizado, doble ciego de grupos paralelos.

Las tablas y resultados citadas en este apartado hacen referencia al artículo: *"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 J, Masclans JR, Sacanell J, Chacon P, Sabin P, Planas M. *Nutr Metab (Lond)*. 2011; 8:22. Este artículo presenta los resultados del estudio II (pp. 175-182).

En las últimas décadas del siglo pasado se describió el efecto de las emulsiones lipídicas sobre el intercambio de gases, investigaciones posteriores relacionaron estas alteraciones con los niveles plasmáticos de algunos eicosanoides^{227,246,402,403,413}.

En los pacientes que requieren NP, las emulsiones tradicionalmente aportadas son ricas en LCT con gran cantidad de AGPI n-6, precursores de eicosanoides de enorme actividad proinflamatoria. Este punto resulta crucial en una patología

tan inflamatoria como el SDRA. Su efecto ha sido ampliamente estudiado y bien documentado⁴⁵⁶.

En un intento de modular esta respuesta inflamatoria se han testado diferentes estrategias con resultados que en la mayoría de las veces ha sido decepcionantes. Una estrategia original consiste en modificar el sustrato lipídico para sintetizar eicosanoides con menor potencia inflamatoria. Esto se consigue con el aporte de AGPI n-3 derivados del AP y minimizando el aporte de AGPI n-6²⁴⁶.

El estudio II consistió en el análisis de eicosanoides de todas las vías enzimáticas durante la administración de dos emulsiones lipídicas, una rica en LCT y otra enriquecida con AGPI n-3 y con menor cantidad de AGPI n-6 (MCT/LCT/AP), en pacientes con SDRA en las fases precoces de la evolución. Medimos los niveles plasmáticos de los eicosanoides a nivel arterial sistémico y en sangre venosa mixta.

En los pacientes que recibieron emulsiones lipídicas ricas en LCT todos los eicosanoides medidos, tanto a nivel sistémico como en sangre venosa mixta, se incrementaron durante la perfusión de la emulsión, con un comportamiento errático tras su finalización (a las 12 horas de finalizar la emulsión lipídica).

En los pacientes tratados con la emulsión enriquecida con AP y menor aporte de LCT, todos los eicosanoides medidos, tanto a nivel sistémico como en sangre venosa mixta, disminuyeron durante la perfusión de la emulsión a estudio. Únicamente alcanzó significancia estadística la variación de LTB₄. Tras finalizar el aporte los valores siguieron disminuyendo.

El potencial modulador de las emulsiones lipídicas enriquecidas con AP administradas por vía parenteral ha sido ampliamente estudiado en el paciente

crítico. Si bien se ha demostrado que son capaces de modular la síntesis de eicosanoides, ha sido muy poco estudiado en pacientes con SDRA. Solamente Barbosa et al³⁴¹, administrando una emulsión similar a la de nuestro estudio, observó una mejoría de diferentes citoquinas (IL-1, IL-6, IL-10, TNF α) pero sin observar cambios significativos en el LTB₄. Exclusivamente existen amplios trabajos que analizan el papel de los AGPI n-3 en el SDRA por vía enteral. Estos estudios, como enumeramos en apartados anteriores, adolecen de múltiples sesgos que cuestionan la idoneidad de su uso por vía enteral en pacientes con SDRA⁴²⁵⁻⁴³¹.

Es presumible afirmar que nuestro estudio es pionero en demostrar claramente el papel modulador de una emulsión lipídica enriquecida con AP y con menor aporte de LCT administrada por vía parenteral en una población de pacientes con SDRA. Además, es de destacar que observamos su mayor impacto sobre la síntesis de LTB₄ que, como hemos visto, es probablemente el mediador lipídico más importante en toda la cascada de acontecimientos de un SDRA, y con un claro papel pronóstico.

Nuestro estudio presenta importantes limitaciones. La duración del estudio fue reducida. Presenta un tamaño muestral reducido aunque homogénea y los valores de los eicosanoides presentan una importante dispersión, incluso más marcada en la población tratada con la emulsión a estudio, posiblemente fruto de la variación interindividual de los valores de eicosanoides de los pacientes críticos.

Estudio III: Efecto sobre la hemodinamia y el intercambio de gases de una emulsión enriquecida con ácidos grasos omega 3 en el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): estudio prospectivo, randomizado, doble ciego de grupos paralelos.

Las tablas y resultados citados en este apartado hacen referencia al artículo:

“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.” Sabater J, Masclans JR, Sacanell J, Chacon P, Sabin P, Planas M. *Lipids Health Dis.* 2008 Oct 23; 7:39. Este artículo presenta los resultados del estudio III (pp. 183-191).

El objetivo del tercer estudio fue investigar la respuesta en el intercambio de gases y los cambios hemodinámicos en relación con las dos emulsiones lipídicas ya comentadas en pacientes con SDRA en fase precoz. En nuestra serie no observamos ningún cambio significativo ni en el intercambio de gases ni tampoco en la hemodinamia tras la administración de las diferentes emulsiones.

Estrategias nutricionales previas con emulsiones lipídicas con LCT o LCT/MCT han aportado resultados poco concluyentes o incluso decepcionantes (Tabla 4). Por tanto, minimizar el aporte de LA e incrementar el aporte de EPA y DHA mediante la adición de AP resulta enormemente interesante en un proceso donde la inflamación y los eicosanoides juegan un rol crucial.

En nuestro primer trabajo de la tesis, demostramos el importante papel de los eicosanoides en general y del LTB₄ en particular. En el segundo trabajo, demostramos que modificando el sustrato de síntesis de los eicosanoides mediante la minimización del aporte de LA y aportando AP podríamos modular

la síntesis de eicosanoides, en especial del LTB₄. En este tercer trabajo, no pudimos observar un efecto clínico de esta modulación sobre los pacientes con SDRA en fase precoz.

Dentro de los escasísimos estudios publicados hasta la fecha, únicamente Barbosa et al y Wang et al^{341,330} demostraron mejorías significativas de la oxigenación aunque en poblaciones poco homogéneas desde el punto de vista de “focalidad” respiratoria, exclusivamente Gupta et al⁴³² se centraron en una población homogénea con ALI si bien no pudieron demostrar una mejoría significativa sobre el intercambio de gases.

Tras la realización del trabajo, se nos plantea el interrogante del comportamiento tanto de los parámetros hemodinámicas como de intercambio de gases si la perfusión lipídica se hubiera continuado en el tiempo (administramos las emulsiones durante 12 horas) ya que en otros trabajos, los autores reportaban las mejorías clínicas de forma mucho más tardía.

Conviene recordar, en este momento, que nuestro estudio presenta como principal limitación el escaso tamaño muestral.

VI. Conclusiones.

La presente tesis ha permitido confirmar la hipótesis general acerca del importante papel fisiopatológico que los eicosanoides juegan en el SDRA. Además su posible modulación mediante el aporte de una emulsión lipídica administrada por vía parenteral enriquecida con AGPI n-3 en forma de aceite de pescado y bajo aporte de ácido linoleico (AGPI n-6).

En un nivel más concreto, con los tres estudios publicados probamos que:

- Los niveles plasmáticos de los eicosanoides estudiados en los pacientes con SDRA en fase precoz fueron superiores a los valores de referencia.
- Los niveles sistémicos de TXB₂, LTB₄ y el gradiente sistémico-pulmonar de LTB₄ se relacionaron con el grado de hipoxemia.
- El gradiente sistémico-pulmonar de LTB₄ se correlacionó con el nivel de gravedad pulmonar.
- En nuestra serie de pacientes con SDRA, los niveles basales más elevados a nivel arterial de LTB₄ y TXB₂, los niveles más elevados de LTB₄ en sangre venosa mezclada y un mayor gradiente sistémico-pulmonar de LTB₄ se asocian con un peor pronóstico.
- El aporte de una emulsión lipídica administrada por vía parenteral enriquecida con AGPI n-3 en forma de aceite de pescado y bajo aporte de ácido linoleico (AGPI n-6) modula la síntesis de los eicosanoides en los pacientes con SDRA, dado que provoca una clara disminución en la síntesis de eicosanoides con gran actividad biológica en especial en el LTB₄ al compararla con emulsiones lipídicas convencionales (ricas en AGPI n-6 derivadas del aceite de soja).
- La emulsión lipídica administrada por vía parenteral enriquecida con AGPI n-3 en forma de aceite de pescado y bajo aporte de ácido linoleico

(AGPI n-6) en los pacientes con SDRA en la fase precoz no provoca ningún cambio significativo tanto en la hemodinamia como en el intercambio de gases a corto plazo.

Los resultados de los estudios presentados permiten afirmar que los diferentes mediadores lipídicos juegan un papel crucial en la fisiopatología del SDRA siendo de especial relevancia el LTB₄. También se puede afirmar que una emulsión lipídica administrada por vía parenteral enriquecida con AGPI n-3 en forma de aceite de pescado y bajo aporte de ácido linoleico (AGPI n-6) es capaz de modular la síntesis de mediadores lipídicos claves en el SDRA y no provocar alteraciones en la hemodinamia ni en el intercambio de gases a corto plazo.

En resumen, nuestra tesis doctoral profundiza en el conocimiento del importante papel fisiopatológico y pronóstico de los eicosanoides en especial del LTB₄ en el SDRA. Asimismo, confirma la capacidad moduladora sobre la síntesis de estos eicosanoides de la emulsión estudiada. Si bien esta modulación no se relacionó en una modificación precoz de los parámetros hemodinámicas ni en el intercambio pulmonar de gases, probablemente por el corto periodo de tiempo de administración.

VII. Bibliografía.

1. Bernard GR. Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172:798-806.
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967; 2:319-23.
3. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome: clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest.* 1971; 60:233-9.
4. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149:818-24.
5. Esteban A, Fernández-Segoviano P, Frutos-Vivar F, Aramburu JA, Nájera L, Ferguson ND, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med.* 2004; 141:440-5.
6. Villar J, Pérez-Méndez L, López J, Belda J, Blanco J, Saralegui I, et al; HELP Network. An early PEEP/FIO₂ trial identifies different degrees of lung injury in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176:795-804.
7. Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, Singh JM, Hallett DC, Mehta S, et al. Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med.* 2004; 30:1111-6.
8. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, Hudson LD, Matthay MA. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest.* 1999; 116:1347-53.
9. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138:720-3.
10. Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS, Stewart TD. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care.* 2005; 20:147-54.
11. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Aramburu JA, Nájera L, et al. Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med.* 2005; 33:2228-34.
12. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition *JAMA.* 2012; 307:2526-33.
13. Villar J, Kacmarek RM. The American-European Consensus Conference definition of the acute respiratory distress syndrome is dead, long live positive end-expiratory pressure!. *Med Intensiva.* 2012; 36:571-5.
14. Arroliga AC, Ghamra ZW, Perez Trepichio A, Perez Trepichio P, Komara JJ Jr, et al. Incidence of ARDS in an adult population of Northeast Ohio. *Chest.* 2002; 121:972-6.

15. Thomsen GE, Morris AH. Incidence of the adult respiratory distress syndrome in the state of Utah. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152:965-71.
16. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353:1685-93.
17. Webster NR, Cohen AT, Nunn JF. Adult respiratory distress syndrome-how many cases in the UK?. *Anaesthesia.* 1988; 43:923-6.
18. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159:1849-61.
19. Hughes M, MacKirdy FN, Ross J, Norrie J, Grant IS; Scottish Intensive Care Society. Acute respiratory distress syndrome: an audit of incidence and outcome in Scottish intensive care units. *Anaesthesia.* 2003; 58:838-45.
20. Linko R, Okkonen M, Pettila V, Parviainen I, Ruokonen E, Tenhunen J, et al. Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALL: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2009; 35:1352-61.
21. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:443-8.
22. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al; ALIEN Network. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med.* 2011; 37:1932-41.
23. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, Canales H, Sáenz G, Moseinco M, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2002; 30:2450-6.
24. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L; VENTILA Group. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177:170-7.
25. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al, Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA.* 2002; 287:345-55.
26. Roca O, Sacanell J, Laborda C, Pérez M, Sabater J, Burgueño MJ, et al. Cohort study on incidence of ARDS in patients admitted to the ICU and prognostic factors of mortality. *Med Intensiva.* 2006; 30:6-12.

27. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 17:995-1001.
28. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata CV, Kor DJ, Peters SG et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183:59-66.
29. Cortés I, Peñuelas O, Esteban A. Acute respiratory distress syndrome: evaluation and management. *Minerva Anestesiol.* 2012; 78:343-57.
30. Ely EW, Wheeler AP, Thompson BT, Ancukiewicz M, Steinberg KP, Bernard GR. Recovery rate and prognosis in older persons who develop acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med.* 2002; 136:25-36.
31. Heffner JE, Brown LK, Barbieri CA, Harpel KS, DeLeo J. Prospective validation of an acute respiratory distress syndrome predictive score. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 159:1849-61.
32. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, Joly LM, Thebert D, Laurent I, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome: a multivariate analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158:1076-81.
33. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000; 342:1301-8.
34. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179:220-7.
35. Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest.* 2008; 133:1120-7.
36. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest.* 2005; 128:525-32.
37. Zileberberg MO, Epstein SK. Acute lung injury in the medical-ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:1159-64.
38. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 132:485-9.
39. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, de Boisblanc B, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006; 354:2564-75.
40. Suchyta MR, Elliott CG, Jensen RL, Crapo RO. Predicting the presence of pulmonary function impairment in adult respiratory distress syndrome survivors. *Respiration.* 1993; 60:103-8.

41. Davidson TA, Caldwell ES, Curtis JR, Hudson LD, Steinberg KP. Reduced quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome compared with critically ill control patients. *JAMA*. 1999; 281:354-60.
42. Masclans JR, Roca O, Muñoz X, Pallisa E, Torres F, Rello J, et AL. Quality of life, pulmonary function, and tomographic scan abnormalities after ARDS. *Chest*. 2011; 139:1340-46.
43. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000; 342:1334-49.
44. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, et al; U.S. Critical Illness and Injury Trials Group: Lung Injury Prevention Study Investigators (USCIITG-LIPS). Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 183:462-70.
45. Moss M, Guidot DM, Steinberg KP, Duhon GF, Treece P, Wolken R, et al. Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2000; 28:2187-92.
46. Moss M, Parsons PE, Steinberg KP, Hudson LD, Guidot DM, Burnham EL, et al. Chronic alcohol abuse is associated with an increased incidence of acute respiratory distress syndrome and severity of multiple organ dysfunction in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2003; 31:869-77.
47. Calfee CS, Matthay MA, Eisner MD, Benowitz N, Call M, Pittet JF, et al. Active and passive cigarette smoking and acute lung injury after severe blunt trauma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183:1660-5.
48. Gao L, Barnes KC. Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009; 296:713-25.
49. Christie JD, Wurfel MM, Feng R, O'Keefe GE, Bradfield J, Ware LB. Trauma ALI SNP Consortium (TASC) investigators. Genome wide association identifies PPFIA1 as a candidate gene for acute lung injury risk following major trauma. *PLoS ONE*. 2012; 7:28268.
50. Meyer NJ, Li M, Feng R, Bradfield J, Gallop R, Bellamy S, et al. ANGPT2 genetic variant is associated with trauma-associated acute lung injury and altered plasma angiopoietin-2 isoform ratio. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183:1344-53.
51. Gong MN. Gene association studies in acute lung injury: replication and future direction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009; 296:711-2.
52. Matthay MA, Zimmerman GA, Esmon C, Bhattacharya J, Collier B, Doerschuk CM, et al. Future research directions in acute lung injury: summary of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:1027-35.
53. Erickson SE, Shlipak MG, Martin GS, Wheeler AP, Ancukiewicz M, Matthay MA, et al. National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute Acute

- Respiratory Distress Syndrome Network. Racial and ethnic disparities in mortality from acute lung injury. *Crit Care Med*. 2009; 37:1-6.
54. Kangelaris KN, Sapru A, Calfee CS, Liu KD, Pawlikowska L, Witte JS, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network. The association between a Darc gene polymorphism and clinical outcomes in African American patients with acute lung injury. *Chest*. 2012; 141:1160-9.
 55. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med*. 2008; 358:716-27.
 56. Moskowitz SM, Wiener-Kronish JP. Mechanisms of bacterial virulence in pulmonary infections. *Curr Opin Crit Care*. 2010; 16:8-12.
 57. Bachofen M, Weibel ER. Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis*. 1977; 116:589-615.
 58. Pratt PC, Vollmer RT, Shelburne JD, Crapo JD. Pulmonary morphology in a multihospital collaborative extracorporeal membrane oxygenation project. *Am J Pathol*. 1979; 95:191-214.
 59. Bachofen M, Weibel ER. Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*. 1982; 3:35-56.
 60. Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147:218-33.
 61. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, Matthay MA. Pulmonary deadspace fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2002; 346:1281-6.
 62. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J*. 2003; 42:S48-56.
 63. Anderson WR, Thielen K. Correlative study of adult respiratory distress syndrome by light, scanning, and transmission electron microscopy. *Ultrastruct Pathol*. 1992; 16: 615-28.
 64. Zimmerman GA, Albertine KH, Carveth HJ, Gill EA, Grissom CK, Hoidal JR, et al. Endothelial activation in ARDS. *Chest*. 1999; 116:S18-24.
 65. Staub NC. Pulmonary edema. *Physiol Rev*. 1974; 54:678-811.
 66. Raijmakers PGHM, Groeneveld ABJ, Teule GJJ. The diagnostic value of the ⁶⁷gallium pulmonary leak index in pulmonary edema. *J Nucl Med*. 1996; 37:1316-22.
 67. Pittet JF, MacKersie RC, Martin TR, et al. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155:1187-205.
 68. Fagan KA, McMurtry IF, Rodman DM. Role of endothelin- 1 in lung disease. *Respir Res*. 2001; 2:90-101.

69. Ware LB, Conner ER, Matthay MA. Von Willebrand factor antigen is an independent marker of poor outcome in patients with early acute lung injury. *Crit Care Med.* 2001; 29:2325-31.
70. Hurley JV. Types of pulmonary microvascular injury. *Ann NY Acad Sci.* 1982; 384:269-86.
71. Wiener-Kronish JP, Albertine KH, Matthay MA. Differential responses of the endothelial and epithelial barriers of the lung in sheep to *Escherichia coli* endotoxin. *J Clin Invest.* 1991; 88:864-75.
72. Bitterman PB. Pathogenesis of fibrosis in acute lung injury. *Am J Med.* 1992; 92:S39-43.
73. Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:1376-83.
74. Weiser MR, Pechet TT, Williams JP, Ma M, Frenette PS, Moore FD, et al. Experimental murine acid aspiration injury is mediated by neutrophils and the alternative complement pathway. *J Appl Physiol.* 1997; 83:1090-95.
75. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 2012; 122:2731-40.
76. Parsons PE, Fowler AA, Hyers TM, Henson PM. Chemotactic activity in bronchoalveolar lavage fluid from patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 132:490-93.
77. Lafe MD, Simon RH, Flint A, Keller JB. Adult respiratory distress syndrome in neutropenic patients. *Am J Med.* 1986; 80:1022-6.
78. Worthen GS, Schwab B 3rd, Elson EL, Downey GP. Mechanics of stimulated neutrophils: cell stiffening induces retention in capillaries. *Science.* 1989; 245:183-5.
79. Ware LB. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006; 27:337-49.
80. Moraes TJ, Zurawska JH, Downey GP. Neutrophil granule contents in the pathogenesis of lung injury. *Curr Opin Hematol.* 2006; 13:21-7.
81. Masclans JR, Barberà JA, MacNee W, Pavia J, Píera C, Lomeña F, et al. Salbutamol reduces pulmonary neutrophil sequestration of platelet-activating factor in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154:529-32.
82. Matute-Bello G, Liles WC, Radella F, Steinberg KP, Ruzinski JT, Jonas M et al. Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 156:1969-77.
83. Sookhai S, Wang JJ, McCourt M, Kirwan W, Bouchier-Hayes D, Redmond P. A novel therapeutic strategy for attenuating neutrophil-mediated lung injury in vivo. *Ann Surg.* 2002; 235:285-91.

84. Hussain N, Wu F, Zhu L, Thrall RS, Kresch MJ. Neutrophil apoptosis during the development and resolution of oleic acid-induced acute lung injury in the rat. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998; 19:867-74.
85. Goodman RB, Pungin J, Lee JS, Matthay MA. Cytokine mediated inflammation in acute lung injury. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14:523-35.
86. Martin TR. Cytokines and the acute respiratory distress syndrome (ARDS): a question of balance. *Nat Med.* 1997; 3:272-3.
87. Kurdowska A, Miller EJ, Noble JM, Baughman RP, Matthay MA, Brelsford WG, et al. Anti-IL-8 autoantibodies in alveolar fluid from patients with the adult respiratory distress syndrome. *J Immunol.* 1996; 157:2699-706.
88. Fan J, Ye RD, Malik AB. Transcriptional mechanisms in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001; 281:L1037-L50.
89. Martínez-González I, Roca O, Masclans JR, Moreno R, Salcedo MT, Baekelandt V, et al. Human Mesenchymal Stem Cells Overexpressing the IL-33 Antagonist sST2 Attenuate Endotoxin-Induced Acute Lung Injury. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013; 49:552-62.
90. Lum H, Roebuck KA. Oxidant stress and endothelial cell dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001; 280:C719-41.
91. Waters CM, Savla U, Panos RJ. KGF prevents hydrogen peroxide-induced increases in airway epithelial cell permeability. *Am J Physiol.* 1997; 272:L681-9.
92. Hu P, Ischiropoulos H, Beckman JS, Matalon S. Peroxynitrite inhibition of oxygen consumption and sodium transport in alveolar type II cells. *Am J Physiol.* 1994; 266:L628-34.
93. Haddad JJ. Oxygen homeostasis. Thiol equilibrium and redox regulation of signalling transcription factors in the alveolar epithelium. *Cell Signal.* 2002; 14:799–810.
94. Chabot F, Mitchell JA, Gutteridge JMC, Evans TW. Reactive oxygen species in acute lung injury. *Eur Respir J.* 1998; 11:745-57.
95. Abraham E. Coagulation abnormalities in acute lung injury and sepsis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2000; 22:401-4.
96. Seeger W, Hübel J, Klapettek K, Pison U, Obertacke U, Joka T, et al. Procoagulant activity in bronchoalveolar lavage of severely traumatized patients relation to development of acute respiratory distress. *Thromb Res.* 1991; 61:53-64.
97. Idell S, Gonzalez K, Bradford H, MacArthur CK, Fein AM, Maunder RJ, et al. Procoagulant activity in bronchoalveolar lavage in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 136:1466-74.
98. Ware LB, Matthay MA. Lower plasma protein C is associated with worse clinical outcomes in patients with acute lung injury [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:A476.

99. Prabhakaran P, Ware LB, White KE, Cross MT, Matthay MA, Olman MA. Elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 in pulmonary edema fluid predict the outcome of clinical acute lung injury. *Am J Physiol: Lung Cell Mol Physiol*. 2003; 285:L20-8.
100. Vincent JL. New therapeutic implications of anticoagulation mediator replacement in sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2000; 28:S83-5.
101. Martin C, Papazian L, Payan MJ, Saux P, Gouin F. Pulmonary fibrosis correlates with outcome in the adult respiratory distress syndrome. *Chest*. 1995; 107:196-200.
102. Pugin J, Ricou B, Steinberg KP, Suter PM, Martin TR. Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153:1850-6.
103. Olman MA, White KE, Ware LB, Cross MT, Zhu S, Matthay MA. Microarray analysis indicates that pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury mediates inflammation, mitogen gene expression, and fibroblast proliferation through bioactive interleukin-1. *Chest*. 2002; 121:S69-7.
104. Ware LB, Matthay MA. Clinical practice. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2005; 353:2788-96.
105. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis*. 1974; 110:556-65.
106. Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 148:1194-203.
107. Frank JA, Gutierrez JA, Jones KD, Allen L, Dobbs L, Matthay MA. Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:242-9.
108. Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, et al. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005; 33:1-6.
109. Eisner MD, Parsons P, Matthay MA, Ware L, Greene K. Acute Resp. Distress Syndr. Netw. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax*. 2003; 58:983-8.
110. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med*. 2010; 38:S539-48.
111. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet*. 2007; 369:1553-65.
112. MacIntyre NR. Current issues in mechanical ventilation for respiratory failure. *Chest*. 2005; 128:S561-67.

113. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 136:730-6.
114. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006; 354:1775-86.
115. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation: an experimental study. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 35:312-5.
116. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1997; 99:944-52.
117. Dube DS Influence of overweight on ICU mortality: a prospective study. *Chest.* 2005; 127:683.
118. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care.* 1990; 16:372-7.
119. Slutsky AS. Mechanical ventilation: American College of Chest Physicians' Consensus Conference. *Chest.* 1993; 104:1833-59.
120. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1998; 338:347-54.
121. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome: Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med.* 1998; 338:355-61.
122. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondejar E et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute distress respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158:1831-8.
123. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr, Wiener CM et al. Prospective, randomized controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 1999; 27:1492-8.
124. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acuterespiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2006; 34:1311-8.

125. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166:1510-4.
126. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med.* 2009; 151:566-76.
127. Moran JL, Bersten AD, Solomon PJ. Meta-analysis of controlled trials of ventilator therapy in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: an alternative perspective. *Intensive Care Med.* 2005; 31:227-35.
128. Gattinoni L, Chiumello D, Russo R. Reduced tidal volumes and lung protective ventilatory strategies: where do we go from here?. *Curr Opin Crit Care.* 2002; 8:45-50.
129. Kavanagh BP, Laffey JG. Hypercapnia: permissive and therapeutic. *Minerva Anesthesiol.* 2006; 72:567-76.
130. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2:CD003844.
131. Indicadores de calidad en el enfermo crítico. Actualización 2011. Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias. ISBN: 978-84-615-3670-2.
132. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB. Ventilation with end expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest.* 1972; 51:2315-23.
133. Guerin C. The preventive role of higher PEEP in treating severely hypoxemic ARDS. *Minerva Anesthesiol.* 2011; 77:835-45.
134. Carmichael LC, Dorinsky PM Higgins SB, Bernard GR, Dupont WD, Swindell B et al. Diagnosis and therapy of adult respiratory distress syndrome: an international survey. *J Crit Care.* 1996; 11:9-18.
135. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M et al. National Heart, Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressure in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351:327-36.
136. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL et al.; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299:646-55.
137. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ et al.; Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299:637-45.
138. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD et al. Higher vs. Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients with Acute Lung Injury and

- Acute Respiratory Distress Syndrome. Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA*. 2010; 303:865-73.
139. Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 1976; 4:13-14.
 140. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001; 345:568-73.
 141. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292:2379-87.
 142. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173:1233-9.
 143. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009; 302:1977-84.
 144. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guerin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anestesiol*. 2010; 76:448-54.
 145. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, Polli F, Adhikari NK, Latini R, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2010; 36:585-9.
 146. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. PROSEVA Study Group. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368:2159-68.
 147. De Jong A, Molinari N, Sebbane M, Prades A, Futier E, Jung B, Chanques G, Jaber S Feasibility and effectiveness of prone position in morbidly obese ARDS patients: a case-control clinical study. *Chest*. 2013; 143:1554-61.
 148. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178:1156-63.
 149. Pelosi P, Brazzi L, Gattinoni L. Prone position in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J*. 2002; 20:1017-28.
 150. Downar J, Mehta S. Bench-to-bedside review: high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2006; 10:240.
 151. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166:801-8.

152. Bollen CW, van Well GT, Sherry T, Beale RJ, Shah S, Findlay G et al. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *Crit Care*. 2005; 9:R430-R9.
153. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Meade MO, Ferguson ND, Wunsch H, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 340:c2327.
154. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P. OSCILLATE Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368:795-805.
155. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R; OSCAR Study Group. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013; 368:806-13.
156. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Wunsch H, Meade MO, Ferguson ND, et al. High-frequency ventilation versus conventional ventilation for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2:CD004085.
157. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA*. 1979; 242:2193-6.
158. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374:1351-63.
159. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, et al. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA*. 1986; 256:881-6.
160. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Jr, Weaver LK, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149:295-305.
161. Gattinoni L, Chiumello D, Cressoni M, Valenza F. Pulmonary computed tomography and adult respiratory distress syndrome. *Swiss Med Wkly*. 2005; 135:169-74.
162. Gainnier M, Roch A, Forel JM, Thirion X, Arnal JM, Donati S, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2004; 32:113-9.
163. Forel JM, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache JL et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients

- presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2006; 34:2749-57.
164. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al., Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107-16.
 165. Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J, Esteban A, Apezteguía C, Soto L, Anzueto A. Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest.* 2005; 128:496-506.
 166. Hsu CW, Lee DL, Lin SL, Sun SF, Chang HW. The initial response to inhaled nitric oxide treatment for intensive care unit patients with acute respiratory distress syndrome. *Respiration.* 2008; 75:288-95.
 167. Meade MO, Jacka MJ, Cook DJ, Dodek P, Griffith L, Guyatt GH; Canadian Critical Care Trials Group. et al. Survey of interventions for the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2004; 32:946-54.
 168. Afshari A, Brok J, Moller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD002787.
 169. Adhikari N, Burns KE, Meade MO. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 18:CD004477.
 170. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ.* 2008; 336:1006-9.
 171. Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, et al. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1987; 317:1565-70.
 172. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006; 354:1671-84.
 173. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest.* 2007; 131:954-63.
 174. Slotman GJ, Burchard KW, D'Arezzo A, Gann DS. Ketoconazole prevents acute respiratory failure in critically ill surgical patients. *J Trauma.* 1988; 28:648-54.
 175. The ARDS Network. Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2000; 283:1995-2002.

176. The ARDS Network. Randomized, placebo-controlled trial of lisofylline for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2002; 30:1-6.
177. Zeiher BG, Artigas A, Vincent JL, Dmitrienko A, Jackson K, Thompson BT, et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. *Crit Care Med.* 2004; 32:1695-702.
178. Roca O, Gómez-Ollés S, Cruz MJ, Muñoz X, Griffiths MJ, Masclans JR. Effects of salbutamol on exhaled breath condensate biomarkers in acute lung injury: prospective analysis. *Crit Care.* 2008; 12:R72.
179. Matthay MA, Brower RG, Carson S, Douglas IS, Eisner M, Hite D, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized β 2-agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184:561-8.
180. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173:281-7.
181. Smith GF, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, et al. For the BALTI-2 study investigators. Effect of intravenous β -2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 379:229-35.
182. Humphrey H, Hall J, Sznajder I, Silverstein M, Wood L. Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest.* 1990; 97:1176-80.
183. Sakr Y, Vincent JL, Reinhart K, Groeneveld J, Michalopoulos A, Sprung CL, et al. High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury. *Chest.* 2005; 128:3098-108.
184. Gupta N, Su X, Popov B, Lee JW, Serikov V, Matthay MA. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol.* 2007; 179:1855-63.
185. Dushianthan A, Grocott MP, Postle AD, Cusack R. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgrad Med J.* 2011; 87:612-22.
186. Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA, Whitsett JA, Reed CR, Fowler AA, et al. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 1991; 88:1976-81.
187. Zhang LN, Sun JP, Xue XY, Wang JX. Exogenous pulmonary surfactant for acute respiratory distress syndrome in adults: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2013; 5:237-42.

188. Burr GO, Burr MM. A new deficiency disease produced by the rigid exclusion of fat from diet. *J Biol Chem.* 1929; 82:345-367.
189. Segura R. Àcids grassos omega-3: els àcids grassos perduts i, ara, retrobats?. Discurs d'ingrés a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Barcelona 2008.
190. Calder PC, Burdge GC. Fatty acids. *Bioactive Lipids.* 2004; 1-36.
191. Calder PC. Mechanisms of Action of (n-3) Fatty Acids. *J Nutr.* 2012; 142:592S-9S.
192. Mesa García M. D, Aguilera García CM, Gil A. Importancia de los lípidos en el tratamiento nutricional de las patologías de base inflamatoria. *Nutr. Hosp.* 2006; 21:S30-43.
193. Nakamura MT, Nara TY. Essential fatty acid synthesis and its regulation in mammals. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003; 68:145-50.
194. Arterburn LM, Hall EB, Oken H. Distribution, interconversion, and dose response of n-3 fatty acids in humans. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:S1467-76.
195. Das UN. Essential Fatty acids - a review. *Curr Pharm Biotechnol.* 2006; 7:467-82.
196. Burdge GC, Calder PC. Dietary α -linolenic acid and health-related outcomes: a metabolic perspective. *Nutr Res Rev.* 2006; 19:26-52.
197. Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life. *Adv Nutr.* 2012; 3:1-7.
198. Clarke DL, Dakshinamurti S, Larsson AK, Ward JE, Yamasaki A. Lipid metabolites as regulators of airway smooth muscle function. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009; 22:426-35.
199. Samuelsson B. Leukotrienes: mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. *Science.* 1983; 220:568-75.
200. Esplugues JV Barrachina MD. Mediadores celulares II Eicosanoides oxidativo y factor activador de las plaquetas. En flores J, Armijo JA, Mediavilla A, Editores. *Farmacología Humana*, 4ª Ed Barcelona: Masson 2003. P347-73.
201. Uozumi N, Kume K, Nagase T, Nakatani N, Ishii S, Tashiro F, et al. Role of cytosolic phospholipase A2 in allergic response and parturition, *Nature.* 1997; 390:618-22.
202. Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, McDonald JJ, Stegeman RA, Pak JY, et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature.* 1996; 384:644-8.
203. Demoly P, Jaffuel D, Lequeux N, Weksler B, Creminon C, Michel FB, et al. Prostaglandin H synthase 1 and 2 immunoreactivities in the bronchial mucosa of asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155:670-5.
204. Jakobsson PJ, Thorén S, Morgenstern R, Samuelsson B. Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible

- enzyme, constituting a potential novel drug target. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999; 96:7220-5.
205. Coleman RA, Smith WL, Narumiya S. International Union of Pharmacology classification of prostanoid receptors: properties, distribution, and structure of the receptors and their subtypes. *Pharmacol Rev*. 1994; 46:205-29.
206. Abe H, Takeshita T, Nagata K, Arita T, Endo Y, Fujita T, et al. Molecular cloning, chromosome mapping and characterization of the mouse CRTH2 gene, a putative member of the leukocyte chemoattractant receptor family. *Gene*. 1999; 227:71-7.
207. Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev*. 1999; 79:1193-226.
208. Ratcliffe MJ, Walding A, Shelton PA, Flaherty A, Dougall IG. Activation of E-prostanoid4 and E-prostanoid2 receptors inhibits TNF-alpha release from human alveolar macrophages. *Eur Respir J*. 2007; 29:986-94.
209. Clarke DL, Belvisi MG, Smith SJ, Hardaker E, Yacoub MH, Meja KK, et al. Prostanoid receptor expression by human airway smooth muscle cells and regulation of the secretion of granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005; 288:L238-50.
210. Jame AJ, Lackie PM, Cazaly AM, Sayers I, Penrose JF, Holgate ST, Sampson AP. Human bronchial epithelial cells express an active and inducible biosynthetic pathway for leukotrienes B4 and C4. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37:880-92.
211. Sala A, Folco G, Murphy RC. Transcellular biosynthesis of eicosanoids. *Pharmacol Rep*. 201; 62:503-10.
212. Vickers PJ 5-Lipoxygenase-activating protein (FLAP). *J Lipid Mediat Cell Signal*. 1995; 12:185-94.
213. Pettersson A, Sabirsh A, Bristulf J, Kidd-Ljunggren K, Ljungberg B, Owman C, Karlsson U. Pro- and antiinflammatory substances modulate expression of the leukotriene B4 receptor, BLT1, in human monocytes. *J Leukoc Biol*. 2005; 77:1018-25.
214. Tager AM, Luster AD. BLT1 and BLT2: the leukotriene B4 receptors. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2003; 69:123-34.
215. Kanaoka Y, Boyce JA. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: cellular distribution and function in immune and inflammatory responses. *J Immunol*. 2004; 173:1503-10.
216. Lynch KR, O'Neill GP, Liu Q, Im DS, Sawyer N, Metters KM. Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor. *Nature*. 1999; 399:789-93.
217. Heise CE, O'Dowd BF, Figueroa DJ, Sawyer N, Nguyen T, Im DS, et al. Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor. *J Biol Chem*. 2000; 275:30531-6.

218. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2009; 28:387-400.
219. Mateu de Antonio, Xavier. Emulsiones lipídicas en Nutrición Parenteral. 2010 ISSN 2013-8199. Barcelona, Fresenius Kabi.
220. Vinnars E, Wilmore D. Jonathan Roads Symposium Papers. History of parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003; 27:225-31.
221. MacFie J. The development of fat emulsions. *Nutrition.* 1999; 15:641-5.
222. Jarstrand C, Berghem L, Lahnborg G. Human granulocyte and reticuloendothelial system function during Intralipid infusion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1978; 2:663-70.
223. Nordenstrom J, Jarstrand C, Wiernik A. Decreased chemotactic and random migration of leukocytes during Intralipid infusion. *Am J Clin Nutr.* 1979; 32:2416-22.
224. Allen TM, Murray L. Effect of long-term Intralipid administration in mice. *Can J Physiol Pharmacol.* 1986; 64:1006-10.
225. Waitzberg DL. Evolution of parenteral lipid emulsions. *Clin Nutr Suppl.* 2005; 1:5-7.
226. Sax HC, Bower RH. Hepatic complications of total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1998; 12:615-18.
227. Venus B, Prager R, Patel CB, Sandoval E, Sloan P, Smith RA. Cardiopulmonary effects of Intralipid infusion in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1988; 16:587-90.
228. Garcia de Lorenzo A, Planas M, Benet A lipid metabolic effects of two emulsion with different concentration in septic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1997; 21:S6.
229. Masclans JR. Implicacions de mediadors lipídics de la inflamació en la fisiologia pulmonar de la síndrome de destret respiratori agut (SDRA). Tesis doctoral UAB. 2000.
230. Mizock BA. Metabolic derangements in sepsis and septic shock. *Crit Car Clin.* 2000; 16:319-26.
231. Porta I, Planas M, Padró JB, Picó M, Valls M, Schwartz S. Effect of two lipid emulsions on platelet function. *Infusionsther Transfusionsmed.* 1994; 21:316-21.
232. Clayton PT, Bowron A, Mills KA, Massoud A, Casteels M, Milla PJ. Phytosterolemia in children with parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Gastroenterology.* 1993; 105:1806-13.
233. Soden JS, Devereaux MW, Haas JE, Gumprich E, Dahl R, Gralla J, et al. Subcutaneous vitamin E ameliorates liver injury in an in vivo model of steatocholestasis. *Hepatology.* 2007; 46:485-95.
234. Becvarova I, Saker KE, Swecker WS Jr, Troy GC. Peroxidative protection of parenteral admixture by D-alpha-tocopherol. *Vet Ther.* 2005; 6:280-90.

235. Waitzberg DL, Yamaguchi N, Bellinati-Pires R, et al. Effect of lipid emulsions on the mechanisms of organic defense in infectious injury. *Rev Hosp Clin.* 1992; 47:215-22.
236. Ota DM, Jessup JM, Babock GF, Kirschbaum L, Mountain CF, McMurtrey MJ, et al. Immune function during intravenous administration of a soybean oil emulsion. *JPEN.* 1985; 9:23-7.
237. Escudier EF, Escudier BJ, Henry-Amar MC, Lobut JB, Bernaudin F, Leclercq BP, et al. Effects of infused intralipids on neutrophil chemotaxis during total parenteral nutrition. *JPEN.* 1986; 10:596-8.
238. Padeh S, Shor R, Passwell JH. Effect of intralipid on the phagocytic and microbicidal capacity of human monocytes in culture. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1987; 6:575-80.
239. Li X, Ying J, Zeng S, Shen L, Wan X, Li X, et al. Ashort-term long-chain triglycerides infusion has no influence on immune function of adult patients undergoing gastrointestinal surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007; 31:167-72.
240. Li X, Ying J, Zeng S, Li Y, Yang H, Shen L, et al. The effects of a short-term long-chain-triglyceride infusion on the postoperative immune function of pediatric patients receiving a gastrointestinal surgical procedure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008; 32:72-7.
241. Furukawa K, Yamamori H, Takagi K, Hayashi N, Suzuki R, Nakajima N, et al. Influences of soybean oil emulsion on stress response and cell-mediated immune function in moderately or severely stressed patients. *Nutrition.* 2002; 18:235-40.
242. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, Sidebottom DG, Epstein MF, Platt R. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal care units. *N Engl J Med.* 1990; 323: 301-08.
243. Battistella FD, Widergren JT, Anderson JT, Siepler JK, Weber JC, MacColl K. A prospective, randomized trial of intravenous fat emulsion administration in trauma victims requiring total parenteral nutrition. *J Trauma.* 1997; 43:52-8.
244. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, Drover JW. Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA.* 1998; 280 2013-9.
245. Wirtitsch M, Wessner B, Spittler A, Roth E, Volk T, Bachmann L, et al. Effect of different lipid emulsions on the immunological function in humans: a systematic review with meta-analysis. *Clin Nutr.* 2007; 26:302-13.
246. Waitzberg DL, Torrinhas RS, Jacintho TM. New parenteral lipid emulsions for clinical use. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006; 30:351-67.
247. Wanten GJ, Calder PC. Immune modulation by parenteral lipid emulsions. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85:1171-84.
248. Ulrich H, Pastores SM, Katz DP, Kvetan V. Parenteral use of medium-chain triglycerides: a reappraisal. *Nutrition.* 1996; 12:231-38.

249. Radermacher P, Santak B, Strobach H, Schror K, Tarnow J. Fat emulsions containing medium chain triglycerides in patients with sepsis syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and gas exchange. *Intensive Care Med.* 1992; 18:231-34.
250. Manuel-y-Keenoy B, Nonneman L, De Bosscher H, Vertommen J, Schrans S, Klütsch K, et al. Effects of intravenous supplementation with alpha-tocopherol in patients receiving total parenteral nutrition containing medium-and long-chain triglycerides. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56:121-28.
251. Wanten GJ, Curfs JH, Meis JF, Naber AH. Phagocytosis and killing of *Candida albicans* by human neutrophils after exposure to structurally different lipid emulsions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2001; 25:9-13.
252. Wanten GJ, Geijtenbeek TB, Raymakers RA, van Kooyk Y, Roos D, Jansen JB, et al. Mediumchain, triglyceride-containing lipid emulsions increase human neutrophil beta2 integrin expression, adhesion, and degranulation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000; 24:228-33.
253. Grau T, Ruiz de Adana JC, Zubillaga S, Fuerte S, Giron C. Randomized study of two different fat emulsions in total parenteral nutrition of malnourished surgical patients: effect of infectious morbidity and mortality. *Nutr Hosp.* 2003; 18:159-66.
254. Lai H, Chen W. Effects of medium-chain and long-chain triacylglycerols in pediatric surgical patients. *Nutrition.* 2000;16:401-6.
255. Waitzberg DL, Bellinati-Pires R, Salgado MM, Hypolito IP, Colleto GM, Yagi O, et al. Effect of total parenteral nutrition with different lipid emulsions of human monocyte and neutrophil functions. *Nutrition.* 1997; 13:128-32.
256. Jiang ZM, Zhang SY, Wang XR, Yang NF, Zhu Y, Wilmore D. A comparison of medium-chain and long-chain triglycerides in surgical patients. *Ann Surg.* 1993; 217:175-184.
257. Smyrniotis VE, Kostopanagiotou GG, Arkadopoulos NF, Theodoraki KA, Kotsis TE, Lambrou AT, et al. Long-chain versus medium-chain lipids in acute pancreatitis complicated by acute respiratory distress syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and gas exchange. *Clin Nutr.* 2001; 20:139-43.
258. Kuse ER, Kotzerke J, Müller S, Nashan B, LückbbR, Jaeger K. Hepatic reticuloendothelial function during parenteral nutrition including an MCT/LCT or LCT emulsion after liver transplantation – a double-blind study. *Transpl Int.* 2002; 15:272-7.
259. Jeevanandam M, Holaday NJ, Voss T, Buier R, Petersen SR. Efficacy of a mixture of medium-chain triglyceride (75%) and long-chain triglyceride (25%) fat emulsions in the nutritional management of multiple-trauma patients. *Nutrition.* 1995; 11:275-84.
260. Ball MJ. Parenteral nutrition in the critically ill: use of a medium chain triglyceride emulsion. *Intensive Care Med.* 1993; 19:89-95.

261. Smirniotis V, Kostopanagiotou G, Vassiliou J, Arkadopoulou N, Vassiliou P, Datsis A, et al. Long chain versus medium chain lipids in patients with ARDS: effects on pulmonary haemodynamics and gas exchange. *Intensive Care Med.* 1998; 24:1029-33.
262. Garnacho-Montero J, Ortiz Leyba C, Jiménez-Jiménez FJ, García Garmendia JL, Jiménez-Jiménez LM, Barrero-Almodóvar AE, et al. Clinical and metabolic effects of two lipid emulsions on parenteral nutrition of septic patients. *Nutrition.* 2002; 18:134-8.
263. Nijveldt RJ, Tan AM, Prins HA, de Jong D, van Rij GL, Wesdorp RI, et al. Use of a mixture of mediumchain triglycerides and longchain triglycerides versus long-chain triglycerides in critically ill surgical patients: a randomized prospective double-blind study. *Clin Nutr.* 1998; 17:23-29.
264. Fürst P. Old and new substrates in clinical nutrition. *J Nutr.* 1998; 128:789-796.
265. Kruimel JW, Naber TH, van der Vliet JA, Carneheim C, Katan MB, Jansen JB. Parenteral structured triglyceride emulsion improves nitrogen balance and is cleared faster from the blood in moderately catabolic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2001; 25:237-44.
266. Chambrier C, Guiraud M, Gibault JP, Labrosse H, Bouletreau P. Medium- and long-chain triacylglycerols in postoperative patients: structured lipids versus a physical mixture. *Nutrition.* 1999; 15:274-7.
267. Zhou Y, Wu XT, Li N, Zhuang W, Liu G, Wu T, et al. Structured triglyceride for parenteral nutrition: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2006; 15:406-11.
268. Lindgren BF, Ruokonen E, Magnusson-Borg K, Takala J. Nitrogen sparing effect of structured triglycerides containing both medium-and long-chain fatty acids in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2001; 20:43-8.
269. Bellantone R, Bossola M, Carriero C, Malerba M, Nucera P, Ratto C. Structured versus long-chain triglycerides: a safety, tolerance, and efficacy randomized study in colorectal surgical patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1999; 23:123-7.
270. Virella G, Fourspring K, Hyman B, Haskill-Stroud R, Long L, Virella I, et al. Immunosuppressive effects of fish oil in normal human volunteers: correlation with the in vitro effects of eicosapentaenoic acid on human lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol.* 1991; 61:161-76.
271. Cury-Boaventura MF, Gorjao R, de Lima TM, Fiamoncini J, Torres RP, Mancini-Filho J, et al. Effect of olive oil-based emulsion on human lymphocyte and neutrophil death. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008; 32:81-7.
272. Sala-Vila A, Barbosa VM, Calder PC. Olive oil in parenteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007; 10:165-74.

273. Brouwer CB, de Bruin TW, Jansen H, Erkelens DW. Different clearance of intravenously administered olive oil and soybean-oil emulsions: role of hepatic lipase. *Am J Clin Nutr.* 1993; 57:533-9.
274. Thomas-Gibson S, Jawhari A, Atlan P, Brun AL, Farthing M, Forbes A. Safe and efficacious prolonged of olive oil based lipid emulsion (ClinOleic) in chronic intestinal failure. *Clin Nutr.* 2004; 23:697-703.
275. García-de-Lorenzo A, Denia R, Atlan P, Martínez-Ratero S, Le Brun A, Evard D, et al. Parenteral nutrition providing a restricted amount of linoleic acid in severely burned patients: a randomized double-blind study of an olive oil-based lipid emulsion vs. medium/long chain triacylglycerols. *Br J Nutr.* 2005; 94:221-30.
276. Siqueira J, Smiley D, Newton C, Le NA, Gosmanov AR, Spiegelman R, . et al. Substitution of Standard Soybean Oil with Olive Oil-Based Lipid Emulsion in Parenteral Nutrition: Comparison of Vascular, Metabolic, and Inflammatory Effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 3207-16.
277. Umpierrez GE, Spiegelman R, Zhao V, Smiley DD, Pinzon I, Griffith DP, et al. A double-blind, randomized clinical trial comparing soybean oil-based versus olive oil-based lipid emulsions in adult medical-surgical intensive care unit patients requiring parenteral nutrition. *Crit Care Med.* 2012; 40:1792-8.
278. Serhan CN, Chiang N, Van Dyke TE. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8:349-61.
279. Senkal M, Geier B, Hannemann M, Deska T, Linseisen J, Wolfram G, et al. Supplementation of ω -3 fatty acids in parenteral nutrition beneficially alters phospholipid fatty acid pattern. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007; 31:12-7.
280. Hagi A, Nakayama M, Shinzaki W, *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010; 34:263-70.
281. Linseisen J, Hoffmann J, Lienhard S, Jauch KW, Wolfram G. Antioxidant status of surgical patients receiving TPN with an omega-3-fatty acid-containing lipid emulsion supplemented with alpha-tocopherol. *Clin Nutr.* 2000; 19:177-84.
282. Lee TH, Hoover RL, Williams JD, Sperling RI, Ravalese J 3rd, Spur BW, et al. Effects of dietary enrichment with eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on in vitro neutrophil and monocyte leukotriene generation and neutrophil function. *N Engl J Med.* 1985; 312:1217-24.
283. Schmidt EB, Pedersen JO, Varming K, Ernst E, Jersild C, Grunnet N, et al. N-3 fatty acids and leukocyte chemotaxis: effects in hyperlipidemia, and dose-response studies in healthy males. *Arterioscler Thromb.* 1991; 11:429-35.
284. Hughes DA, Pinder AC, Piper Z, Johnson IT, Lund EK. Fish oil supplementation inhibits the expression of major histocompatibility complex class II molecules and adhesion molecules on human monocytes. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63:267-72.
285. Yamada H, Yoshida M, Nakano Y, Suganami T, Satoh N, Mita T, et al. In vivo and in vitro inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and endothelial

- adhesion molecules by eicosapentaenoic acid. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28:2173-9.
286. Luu NT, Madden J, Calder PC, Grimble RF, Shearman CP, Chan T, et al. Comparison of the pro-inflammatory potential of monocytes from healthy adults and those with peripheral arterial disease using an in vitro culture model. *Atherosclerosis.* 2007; 193: 259-68.
287. Balvers MG, Verhoeckx KC, Plastina P, Wortelboer HM, Meijerink J, Witkamp RF. Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid are converted by 3T3-L1 adipocytes to Nacyl ethanolamines with anti-inflammatory properties. *Biochim Biophys Acta.* 2010; 1801:1107-14.
288. Meijerink J, Plastina P, Vincken JP, Poland M, Attya M, Balvers M, et al. The ethanolamide metabolite of DHA, docosahexaenylethanolamine, shows immunomodulating effects in mouse peritoneal and RAW264.7 macrophages: evidence for a new link between fish oil and inflammation. *Brit J Nutr.* 2011; 105:1789-807.
289. De Caterina R, Cybulsky MI, Clinton SK, Gimbrone MA, Libby P. The omega-3 fatty acid docosahexaenoate reduces cytokine-induced expression of proatherogenic and proinflammatory proteins in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14:1829-36.
290. Khalfoun B, Thibault F, Watier H, Bardos P, Lebranchu Y. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids inhibit in vitro human endothelial cell production of interleukin-6. *Adv Exp Biol Med.* 1997; 400:589-97.
291. Mayer K, Meyer S, Reinholz-Muhly M, Maus U, Merfels M, Lohmeyer J, et al. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. *J Immunol.* 2003; 171:4837-43.
292. Wang X, Li W, Zhang F, Pan L, Li N, Li J. Fish oil-supplemented parenteral nutrition in severe acute pancreatitis patients and effects on immune function and infectious risk: a randomized controlled trial. *Inflammation.* 2009; 32:304-9.
293. Weiss G, Meyer F, Matthies B, Pross M, Koenig W, Lippert H. Immunomodulation by perioperative administration of n-3 fatty acids. *Br J Nutr.* 2002; 87:S89-94.
294. Jolly CA, Jiang YH, Chapkin RS, McMurray DN. Dietary (n-3) polyunsaturated fatty acids suppress murine lymphoproliferation, interleukin-2 secretion, and the formation of diacylglycerol and ceramide. *J Nutr.* 1997; 127:37-43.
295. Meydani SN, Endres S, Woods MM, Goldin BR, Soo C, Morrill-Labrode A, et al. Oral (n-3) fatty acid supplementation suppresses cytokine production and lymphocyte proliferation: comparison between young and older women. *J Nutr.* 1991; 121:547-55.

296. Chapkin RS, Kim W, Lupton JR, McMurray DN. Dietary docosahexaenoic and icosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009; 81:187-91.
297. Bulger EM, Maier RV. Lipid mediators in the pathophysiology of critical illness. *Crit Care Med*. 2000; 28:N27.
298. Marangoni F, Angeli MT, Colli S, Eligini S, Tremoli E, Sirtori CR, et al. Changes of n-3 and n-6 fatty acids in plasma and circulating cells of normal subjects, after prolonged administration of 20:5 (EPA) and 22:6 (DHA) ethyl esters and prolonged washout. *Biochim Biophys Acta*. 1993; 1210:55-62.
299. Chapkin RS, Akoh CC, Miller CC. Influence of dietary n-3 fatty acids on macrophage glycerophospholipid molecular species and peptidoleukotriene synthesis. *J Lipid Res*. 1991; 32:1205-13.
300. Endres S, Ghorbani R, Kelley VE, Georgilis K, Lonnemann G, van der Meer JMW, et al. The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells. *N Engl J Med*. 1989; 320:265-71.
301. Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K, Sibelius U, Krämer HJ, Heuer KU, et al. Omega-3 vs. omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Intensive Care Med*. 2003; 29:1472-81.
302. Morlion BJ, Torwesten E, Lessire H, Sturm G, Peskar BM, Fürst P, et al. The effect of parenteral fish oil on leukocyte membrane fatty acid composition and leukotriene-synthesizing capacity in patients with postoperative trauma. *Metabolism*. 1996; 45:1208-13.
303. Wachtler P, König W, Senkal M, Kemen M, Koller M. Influence of a total parenteral nutrition enriched with omega-3 fatty acids on leukotriene synthesis of peripheral leukocytes and systemic cytokine levels in patients with major surgery. *J Trauma*. 1997; 42:191-8.
304. Rees D, Miles EA, Banerjee T, Wells SJ, Roynette CE, Wahle JW, et al. Dose-related effects of eicosapentaenoic acid on innate immune function in healthy humans: a comparison of young and older men. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 331-42.
305. Wada M, DeLong CJ, Hong YH, Rieke CJ, Song I, Sidhu RS, et al. Enzymes and receptors of prostaglandin pathways with arachidonic acid-derived versus eicosapentaenoic acid-derived substrates and products. *J Biol Chem*. 2007; 282:22254-66.
306. Goldman DW, Pickett WC, Goetzl EJ. Human neutrophil chemotactic and degranulating activities of leukotriene B₅ (LTB₅) derived from eicosapentaenoic acid. *Biochem Biophys Res Commun*. 1983; 117:282-8.

307. Whelan J, Broughton KS, Kinsella JE. The comparative effects of dietary alpha-linolenic acid and fish oil on 4- and 5-series leukotriene formation in vivo. *Lipids*. 1991; 26:119-26.
308. Calder PC. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2008; 79:101-8.
309. Yaqoob P, Shaikh SR. The nutritional and clinical significance of lipid rafts. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010; 13:156-66.
310. Wallace FA, Miles EA, Evans C, Stock TE, Yaqoob P, Calder PC. Dietary fatty acids influence the production of Th1- but not Th2-type cytokines. *J Leuk Biol*. 2001; 69:449-57.
311. Kumar A, Takada Y, Boriek AM, Aggarwal BB. Nuclear factor-kappaB: its role in health and disease. *J Mol Med*. 2004; 82:434-48.
312. Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF-kB and Ikk function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007; 8:49-62.
313. Zhao Y, Joshi-Barve S, Barve S, Chen LH. Eicosapentaenoic acid prevents LPS-induced TNF-alpha expression by preventing NF-kappaB activation. *J Am Coll Nutr*. 2004; 23:71-8.
314. Calder PC. Fatty acids Long-chain fatty acids and inflammation. *Proc Nutr Soc*. 2012; 71:284-9.
315. Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 through Toll-like receptor. *J Biol Chem*. 2001; 276:16683-9.
316. Weatherill AR, Lee JY, Zhao L, Lemay DG, Youn HS, Hwang DH. Saturated and polyunsaturated fatty acids reciprocally modulate dendritic cell functions mediated through TLR4. *J Immunol*. 2005; 174:5390-7.
317. Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, Evans RM. 15-Deoxy-D12,14 prostaglandin J2 is a ligand for adipocyte determination factor PPARgamma. *Cell*. 1995; 83:803-12.
318. Vanden Berghe W, Vermeulen L, Delerive P, De Bosscher K, Staels B, Haegeman G. A paradigm for gene regulation: inflammation, NF-kappaB and PPAR. *Adv Exp Med Biol*. 2003; 544:181-96.
319. Kong W, Yen JH, Vassiliou E, Adhikary S, Toscano MG, Ganea D. Docosahexaenoic acid prevents dendritic cell maturation and in vitro and in vivo expression of the IL-12 cytokine family. *Lipids Health Dis*. 2010; 9:12.
320. Zapata-Gonzalez F, Rueda F, Petriz J, Domingo P, Villarroya F, Diaz-Delfin J. Human dendritic cell activities are modulated by the omega-3 fatty acid, docosahexaenoic acid, mainly through PPAR(gamma): RXR heterodimers: comparison with other polyunsaturated fatty acids. *J Leuk Biol*. 2008; 84:1172-82.

321. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, Imamura T, Morinaga H, Fan W, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*. 2010; 142:687-98.
322. Serhan CN, Clish CB, Brannon J, Colgan SP, Chiang N, Gronert K. Novel functional sets of lipid-derived mediators with antiinflammatory actions generated from omega-3 fatty acids via cyclooxygenase 2-nonsteroidal antiinflammatory drugs and transcellular processing. *J Exp Med*. 2000; 192:1197-204.
323. Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease—fishing for a natural treatment. *BMJ*. 2004; 328:30-35.
324. Roncaglioni MC, Tombesi M, Avanzini F, Barlera S, Caimi V, Longoni P, et al. n-3 Fatty Acids in Patients with Multiple Cardiovascular Risk Factors. *N Engl J Med*. 2013; 368:1800-8.
325. Elmadfa I, Stroh S, Brandt K, Schlotzer E. Influence of a single parenteral application of a 10% fish oil emulsion on plasma fatty acid pattern and the function of thrombocytes in young adult men. *Ann Nutr Metab*. 1993; 37:8-13.
326. Pluess TT, Hayoz D, Berger MM, Tappy L, Revelly JP, Michaeli B, et al. Intravenous fish oil blunts the physiological response to endotoxin in healthy subjects. *Intensive Care Med*. 2007; 33:789-97.
327. Schlotzer E, Kanning U. Elimination and tolerance of a new parenteral lipid emulsion (SMOF)-a double-blind cross-over study in healthy male volunteers. *Ann Nutr Metab*. 2004; 48:263-8.
328. Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, Hattar K, Rosseau S, Walmrath D, et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167:1321-8.
329. Tappy L, Berger MM, Schwarz JM, Schneiter P, Kim S, Revelly JP, et al. Metabolic effects of parenteral nutrition enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients. *Clin Nutr*. 2006; 25:588-95.
330. Wang X, Li W, Li N, Li J. Omega-3 fatty acids—supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomized and controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2008; 32:236-41.
331. Heller AR, Fischer S, Rossel T, et al. Impact of n-3 fatty acid supplemented parenteral nutrition on haemostasis patterns after major abdominal surgery. *Br J Nutr*. 2002; 87:S95-S101.
332. Heller AR, Rössel T, Gottschlich B, Tiebel O, Menschikowski M, Litz RJ, et al. Omega-3 fatty acids improve liver and pancreas function in postoperative cancer patients. *Int J Cancer*. 2004; 111:611-16.
333. Schauder P, Rohn U, Schafer G, Korff G, Schenk HD. Impact of fish oil enriched total parenteral nutrition on DNA synthesis, cytokine release and receptor

- expression by lymphocytes in the postoperative period. *Br J Nutr.* 2002; 87:S103-10.
334. Roulet M, Frascarolo P, Pilet M, Chapuis G. Effects of intravenously infused fish oil on platelet fatty acid phospholipid composition and on platelet function in postoperative trauma. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1997; 21:296-301.
335. Koller M, Senkal M, Kemen M, Konig W, Zumtobel V, Muhr G. Impact of omega-3 fatty acid enriched TPN on leukotriene synthesis by leukocytes after major surgery. *Clin Nutr.* 2003; 22:59-64.
336. Tsekos E, Reuter C, Stehle P, Boeden G. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery. *Clin Nutr.* 2004; 23:325-30.
337. Heller AR, Rössler S, Litz RJ, Stehr SN, Heller SC, Koch R, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome. *Crit Care Med.* 2006; 34:972.
338. Friesecke S, Lotze C, Kohler J, Heinrich A, Felix SB, Abel P. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2008; 34:1411-20.
339. Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki HD, Morlion BJ, Kemen M, Jauch KW. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicenter trial. *Crit Care Med.* 2007; 35:700-6.
340. Berger MM, Tappy L, Revely JP, Koletzko BV, Gepert J, Corpataux JM, et al. Fish oil after abdominal aorta aneurysm surgery. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62:1116-22.
341. Barbosa VM, Miles EA, Calhau C, Lafuente E, Calder PC. Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial. *Crit Care.* 2010; 14:R5.
342. Antebi H, Mansoor O, Ferrier C, Tétégan M, Morvan C, Rangaraj J. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004; 28:142-8.
343. Mertes N, Grimm H, Furst P, Stehle P. Safety and efficacy of a new parenteral lipid emulsion (SMOFlipid) in surgical patients: a randomized, double-blind, multicenter study. *Ann Nutr Metab.* 2006; 50:253-9.
344. Piper SN, Schade I, Beschmann RB, Maleck WH, Boldt J, Rohm KD. Hepatocellular integrity after parenteral nutrition: comparison of a fishoil- containing lipid emulsion with an olive- soybean oil- based lipid emulsion. *Eur J Anaesthesiol.* 2009; 26:1076-82.
345. Bonet A, Grau T, Acosta J, Bonet I, López J, Ruiz S, Mesejo A, Picazo L, Planas M, Castaño J, Ordóñez J, Herrero JI et al. Sinopsi, Informe ensayo clínico. ICULIP. Estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, comparativo, doble ciego

- para evaluar dos emulsiones lipídicas diferentes en la nutrición parenteral total del enfermo crítico y si influencia en la infección nosocomial. *Clin Nutr.* 2013; 32:S21.
346. Berger MM, Delodder F, Liaudet L, Tozzi P, Schlaepfer J, Chiolerio RL, et al. Three short perioperative infusions of n-3 PUFAs reduce systemic inflammation induced by cardiopulmonary bypass surgery: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97:246-54.
347. Chen B, Zhou Y, Yang P, Wan HW, Wu XT. Safety and efficacy of fish oil-enriched parenteral nutrition regimen on postoperative patients undergoing major abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010; 34:387-94.
348. Wei C, Hua J, Bin C, Klassen K. Impact of lipid emulsion containing fish oil on outcomes of surgical patients: systematic review of randomized controlled trials from Europe and Asia. *Nutrition.* 2010; 26:474-81.
349. Van Der Meij BS, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Langius JAE, et al. N-3 PUFAs in cancer, surgery, and critical care: a systematic review on clinical effects, incorporation, and washout of oral or enteral compared with parenteral supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94:1248-65.
350. Pradelli L, Mayer K, Muscaritoli M, Heller AR. n-3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis. *Crit Care.* 2012; 16:R184.
351. Palmer AJ, Ho CK, Ajibola O, Avenell A. The role of ω -3 fatty acid supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2013; 41:307-16.
352. Martin JM, Stapleton RD. Omega-3 fatty acids in critical illness. *Nutr Rev.* 2010; 68:531-41.
353. Chignard M, Varganiftig BB. Blood platelet activation. Prostaglandins. *Biology and Chemistry of Prostaglandins and related Eicosanoids.* PB Curtis-Prior, eds Churchill Livingstone 1988: 205-16.
354. Schilling MK, Gassmann N, Sigurdsson GH, Regli B, Stoupis C, Furrer M, et al. Role of thromboxane and leukotriene B4 in patients with acute respiratory distress syndrome after oesophagectomy. *Br J Anaesth.* 1998; 80:36-40.
355. Watkins DN, Peroni DJ, Lenzo JC, Knight DA, Garlepp MJ, Thompson PJ. Expression and localization of COX-2 in human airways and cultured airway epithelial cells. *Eur Respir J.* 1999; 13:999-1007.
356. Mittal N, Sanyal SN. Cyclooxygenase inhibition enhances the effects of surfactant therapy in endotoxin-induced rat model of ARDS. *Inflammation.* 2011; 34:92-8.
357. Tilley SL, Hartney JM, Erikson CJ, Jania C, Nguyen M, Stock J, et al. Receptors and pathways mediating the effects of prostaglandin E2 on airway tone. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2003; 284:L599-606.

358. Hartney JM, Coggins KG, Tilley SL, Jania LA, Lovgren AK, Audoly LP, et al. Prostaglandin E2 protects lower airways against bronchoconstriction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006; 290:L105-13.
359. Spicuzza L, Giembycz MA, Barnes PJ, Belvisi MG. Prostaglandin E2 suppression of acetylcholine release from parasympathetic nerves innervating guinea-pig trachea by interacting with prostanoid receptors of the EP3-subtype. *Br J Pharmacol.* 1998; 123:1246-52.
360. Armstrong RA. Investigation of the inhibitory effects of PGE2 and selective EP agonists on chemotaxis of human neutrophils. *Br J Pharmacol.* 1995; 116:2903-8.
361. Serezani C. H, J. Chung, M. N. Ballinger, B. B. Moore, D. M. Aronoff, and M. Peters-Golden. Prostaglandin E2 suppresses bacterial killing in alveolar macrophages by inhibiting NADPH oxidase. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007; 37:562-70.
362. Kunkel SL, Spengler M, May MA, Spengler R, Larrick J, Remick D. Prostaglandin E2 regulates macrophage-derived tumor necrosis factor gene expression. *J Biol Chem.* 1988; 263:5380-84.
363. Harizi H, Juzan M, Pitard V, Moreau JF, Gualde N, Cyclooxygenase-2-induced prostaglandin E2 enhances the production of endogenous IL-10, which down-regulates dendritic cell functions. *J Immunol.* 2002; 168:2255-63.
364. Betz M, Fox BS. Prostaglandin E2 inhibits production of Th1 lymphokines but not of Th2 lymphokines. *J Immunol.* 1991; 146:108-13.
365. Roper RL, Brown DM, Phipps RP. Prostaglandin E2 promotes B lymphocyte Ig isotype switching to IgE. *J Immunol.* 1995; 154:162-70.
366. McCarthy MK, Weinberg JB. Eicosanoids and respiratory viral infection: coordinators of inflammation and potential therapeutic targets. *Mediators Inflamm.* 2012; 2012:236345.
367. Mugridge KG, Higgs GA, Moncada S. Prostacyclin modulates the responses to leukotrienes C4 and D4 of guinea-pig airway smooth muscle. *Eur J Pharmacol.* 1984; 104:1-7.
368. Roberts AM, Kaufman MP, Baker DG, Brown JK, Coleridge HM, Coleridge JC, et al. Reflex tracheal contraction induced by stimulation of bronchial C-fibers in dogs. *J Appl Physiol.* 1981; 51:485-93.
369. Devillier P, Bessard G. Thromboxane A2 and related prostaglandins in airways. *Fundam Clin Pharmacol.* 1997; 11:218.
370. McKenniff M, Rodger IW, Norman P, Gardiner PJ. Characterisation of receptors mediating the contractile effects of prostanoids in guinea-pig and human airways. *Eur J Pharmacol.* 1988; 153:149-59.
371. Norel X, Walch L, Labat C, Gascard JP, Dulmet E, Brink C. Prostanoid receptors involved in the relaxation of human bronchial preparations. *Br J Pharmacol.* 1999; 126:867-72.

372. Lee E, Lindo T, Jackson N, Meng-Choong L, Reynolds P, Hill A, et al. Reversal of human neutrophil survival by leukotriene B₄ receptor blockade and 5-lipoxygenase and 5-lipoxygenase activating protein inhibitors- *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160:2079-85.
373. Ford-Hutchinson AW, Bray MA, Doig MV, Shipley ME, Smith MJ. Leukotriene B₄, a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes. *Nature*. 1980; 286:264-5.
374. Andoh T, Kuraishi Y. Expression of BLT1 leukotriene B₄ receptor on the dorsal root ganglion neurons in mice. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005; 137:263-6.
375. Crooks SW, Stockley RA. Leukotriene B₄. *Int J Biochem Cell Biol*. 1998; 30:173-8.
376. Eun JC, Moore EE, Mauchley DC, Johnson CA, Meng X, Banerjee A. The 5-lipoxygenase pathway is required for acute lung injury following hemorrhagic shock. *Shock*. 2012; 37:599-604.
377. Henderson WR Jr. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med*. 1994; 121:684-97.
378. Gaudreault E, Gosselin J. Leukotriene B₄ induces release of antimicrobial peptides in lungs of virally infected mice. *J Immunol*. 2008; 180:6211-21.
379. Devchand PR, Keller H, Peters JM, Vazquez M, Gonzalez FJ, Wahli W. The PPAR α -leukotriene B₄ pathway to inflammation control. *Nature*. 1996; 384:39-43.
380. Okunishi K, Peters-Golden M. Leukotrienes and airway inflammation. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1810:1096-102.
381. Lärfsars G, Lantoiné F, Devynck MA, Palmblad J, Gyllenhammar H. Activation of nitric oxide release and oxidative metabolism by leukotrienes B₄, C₄, and D₄ in human polymorphonuclear leukocytes. *Blood*. 1999; 93:1399-405.
382. Parameswaran K, Liang H, Fanat A, Watson R, Snider DP, O'Byrne PM. Role for cysteinyl leukotrienes in allergen-induced change in circulating dendritic cell number in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 114:73-9.
383. Kim DC, Hsu FI, Barrett NA, Friend DS, Grenningloh R, Ho IC et al., "Cysteinyl leukotrienes regulate Th₂ cell-dependent pulmonary inflammation. *J Immunol*. 2006; 176:4440-8.
384. Ogawa Y, Calhoun WJ. The role of leukotrienes in airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 118:789-98.
385. Bisgaard H. Pathophysiology of the cysteinyl leukotrienes and effects of leukotriene receptor antagonists in asthma. *Allergy*. 2001; 56:S66:7-11.
386. Lamoureux J, Stankova J, Rola-Pleszczynski M. Leukotriene D₄ enhances immunoglobulin production in CD40- activated human B lymphocytes. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117:924-30.

387. Hicks A, Monkarsch SP, Hoffman AF, Goodnow R Jr. Leukotriene B4 receptor antagonists as therapeutics for inflammatory disease: preclinical and clinical developments. *Expert Opin Investig Drugs*. 2007; 16:1909-20.
388. Amat M, Barcons M, Mancebo J, Mateo J, Oliver A, Mayoral JF, et al. Evolution of leukotriene B4, peptide leukotrienes, and interleukin-8 plasma concentrations in patients at risk of acute respiratory distress syndrome and with acute respiratory distress syndrome: mortality prognostic study. *Crit Care Med*. 2000; 28:57-62.
389. Stephenson AH, Lonigro AJ, Hyers TM, Webster RO, Fowler AA. Increased concentrations of leukotrienes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with ARDS or at risk for ARDS. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138:714-9.
390. Antonelli M, Bui M, De Blasi RA, Crimi G, Conti G, Mattia C, et al. Detection of leukotrienes B4, C4 and of their isomers in arterial, mixed venous blood and bronchoalveolar lavage fluid from ARDS patients. *Intensive Care Med*. 1989; 15:296-301.
391. Bowton DL. Leukotriene B4, acute respiratory distress syndrome, and outcomes. *Crit Care Med*. 2000; 28:262-3.
392. Martin TR, Pistorese BP, Chi EY, Goodman RB, Matthay MA. 1989. Effects of leukotriene B4 in the human lung. Recruitment of neutrophils into the alveolar spaces without a change in protein permeability. *J Clin Invest*. 1989; 84:1609-19.
393. Silliman CC. The two-event model of transfusion-related acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006; 34:S124-31.
394. Moore FA, Moore EE. Evolving concepts in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *Surg Clin North Am*. 1995; 75:257-77.
395. Partrick DA, Moore FA, Moore EE, Barnett CC Jr, Silliman CC. Neutrophil priming and activation in the pathogenesis of postinjury multiple organ failure. *New Horiz*. 1996; 4:194-210.
396. Auner B, Geiger EV, Henrich D, Lehnert M, Marzi I, Relja B. Circulating leukotriene B4 identifies respiratory complications after trauma. *Mediators Inflamm*. 2012; 536156.
397. Caironi P, Ichinose F, Liu R, Jones RC, Bloch KD, Zapol WM. 5-Lipoxygenase deficiency prevents respiratory failure during ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172:334-43.
398. Jackson WT, Froelich LL, Boyd RJ, Schrementi JP, Saussy DL, Schultz RM, et al. Pharmacologic actions of the second-generation leukotriene B4 receptor antagonist LY293111: in vitro studies. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999; 288:286-94.
399. Furue S, Kuwabara K, Mikawa K, Nishina K, Shiga M, Maekawa N, et al. Crucial role of group IIA phospholipase A(2) in oleic acid-induced acute lung injury in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160:1292-302.

400. Furue S, Mikawa K, Nishina K, Shiga M, Ueno M, Tomita Y et al. Therapeutic time-window of a group IIA phospholipase A2 inhibitor in rabbit acute lung injury: correlation with lung surfactant protection. *Crit Care Med.* 2001; 29:719-27.
401. Greene HL, Hazlett D, Demaree RA. Relationship between Intralipid-induced hyperlipemia and pulmonary function. *J Clin Nutr.* 1976; 29:127-35.
402. Skeie B, Askanazi J, Rothkopf MM, Rosenbaum SH, Kvetan V, Thomashow B. Intravenous fat emulsions and lung function: a review. *Crit Care Med.* 1988; 16:183-94.
403. Sundström G, Zauner CW, Arborelius M Jr. Decrease in pulmonary diffusing capacity during lipid infusion in healthy men. *J Appl Physiol.* 1973; 34:816-20.
404. Van Deyk K, Hempepl V, Münch F, Kopp M, Graf H, Epple E. Influence of parenteral fat administration on the pulmonary vascular system in man. *Intensive Care Med.* 1983; 9:73-7.
405. McKeen CR, Brigham KL, Bowers RE, Harris TR. Pulmonary vascular effects of fat emulsion infusion in unanesthetized sheep. Prevention by indomethacin. *J Clin Invest.* 1978; 61:1291-97.
406. Gurtner GH, Knoblauch A, Smith PL, Sies H, Adkinson NF. Oxidant- and lipid-induced pulmonary vasoconstriction mediated by arachidonic acid metabolites. *J Appl Physiol.* 1983; 55:949-54.
407. Hageman JR, McCulloch K, Gora P, Olsen EK, Pachman L, Hunt CE. Intralipid alterations in pulmonary prostaglandin metabolism and gas exchange. *Crit Care Med.* 1983; 11:794-8.
408. Pozo-Parilli JC, Pinto-Plata VM, Martínez-Ruiz R, Guevara ME, Sánchez de León R. Effect of the administration of intralipid on liquid filtration rate and pressure of the pulmonary artery in isolated lung of rabbits. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 1993; 40:76-80.
409. Yamaguchi k, Mori m, kawai A, Asano K, Takasugi T. attenuation of hypoxic pulmonary vasoconstriction in acute oleic acid lung injury- significance of vasodilatador prostanoids. En Goldstick TK. *Oxygen transport to tissue XIII plenum press.* New York 1992: 299-309.
410. Leeman M, Delcroix M, Vachiéry JL, Mélot C, Naeije R. Blunted hypoxic vasoconstriction in oleic acid lung injury: effect of cyclooxygenase inhibitors. *Leeman. J Appl Physiol.* 1992; 72:251-8.
411. Venus B, Patel CB, Mathru M. Pulmonary effects of lipid infusion in patients with acute respiratory failure. *Crit car Med.* 1984; 12:293.
412. Venus B, Smith RA, Patel C, Sandoval E. Hemodynamic and gas exchange alterations during Intralipid infusion in patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest.* 1989; 95:1278-81.
413. Hwang TL, Huang SL, Chen MF. Effects of intravenous fat emulsion on respiratory failure. *Chest.* 1990; 97:934-8.

414. Mathru M, Dries DJ, Zecca A, Fareed J, Rooney MW, Rao TL. Effect of fast vs slow intralipid infusion on gas exchange, pulmonary hemodynamics, and prostaglandin metabolism. *Chest*. 1991; 99:426-29.
415. Grimble R. Fatty acids profile of modern lipid emulsions: scientific considerations for creating the ideal composition. *Clin Nutr*. 2005; 1:S9-15.
416. Chassard D, Guiraud M, Gauthier J, Gelas P, Berrada KR, Bouletreau P: Effects of intravenous medium-chain triglycerides on pulmonary gas exchanges in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med*. 1994, 22:248-51.
417. Fiaccadori E, Tortorella G, Gonzi G, Pincolini S, Belli L, Albertini D, et al. Hemodynamic, respiratory, and metabolic effects of medium-chain triglyceride-enriched lipid emulsions following valvular heart surgery. *Chest*. 1994; 106:1660-7.
418. Masclans JR, Iglesias R, Bermejo B, Pico M, Rodriguez-Roisin R, Planas M: Gas exchange and pulmonary haemodynamic responses to fat emulsions in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1998, 24:918-23.
419. Planas M, Masclans JR, Iglesia R, Porta I, Valls M, Bermejo, B. Eicosanoids and Fat Emulsions in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients. *Nutrition*. 1997; 13:202-5.
420. Faucher M, Bregeon F, Gainnier M, Thirion X, Auffray JP, Papazian L: Cardiopulmonary effects of lipid emulsions in patients with ARDS. *Chest*. 2003, 124:285-91.
421. Lekka ME, Liokatis S, Nathanail C, Galani V, Nakos G. The impact of intravenous fat emulsion administration in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004, 169:638-44.
422. Suchner U, Katz DP, Fürst P, Beck K, Felbinger TW, Senftleben U, et al. Effects of intravenous fat emulsions on lung function in patients with acute respiratory distress syndrome or sepsis. *Crit Care Med*. 2001; 29:1569-74.
423. Suchner U, Katz DP, Fürst P, Beck K, Felbinger TW, Thiel M, et al. Impact of sepsis, lung injury, and the role of lipid infusion on circulating prostacyclin and thromboxane A(2). *Intensive Care Med*. 2002; 28:122-9.
424. Zadák Z, Cervinková Z. PUFA n-3 lipid emulsion a promising agent in ARDS treatment. *Nutrition*. 1997; 13:232-3.
425. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Enteral Nutrition in ARDS Study Group*. *Crit Care Med*. 1999; 27:1409-20.
426. Singer P, Theilla M, Fisher H, Gibstein L, Grozovski E, Cohen J. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006; 34:1033-8.
427. Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically

- ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34:2325-33.
428. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, Steingrub J, Rock P; NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA.* 2011 Oct 12; 306:1574-81.
429. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub J, Hite RD, Moss M, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network Initial Trophic vs Full Enteral Feeding in Patients With Acute Lung Injury. *JAMA.* 2012; 307:795-803.
430. Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS, Crowley JJ, Gundel SJ, Nathens AB, Avery B. A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. *Crit Car Med.* 2011; 39:1655-62.
431. Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, Heras-de-la-Calle G, Quesada-Bellver B, López-Martínez J, et al. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr.* 2011; 30:578-84.
432. Gupta A, Govil D, Bhatnagar S, Gupta S, Goyal J, Patel S, Baweja H. Efficacy and safety of parenteral omega 3 fatty acids in ventilated patients with acute lung injury. *Indian J Crit Care Med.* 2011; 15:108-13.
433. Singer P, Shapiro H. Enteral omega-3 in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009; 12:123-8.
434. Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, Singer P. The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of outcome data. *J Parenter Enteral Nutr.* 2008; 32:596-605.
435. Mancuso P, Whelan J, DeMichele SJ, Snider CC, Guscza JA, Claycombe KJ, et al. Effects of eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid on lung permeability and alveolar macrophage eicosanoid synthesis in endotoxemic rats. *Crit Care Med.* 1997; 25:523.
436. Palombo JD, DeMichele SJ, Lydon EE, Gregory TJ, Banks PL, Forse RA, et al. Rapid modulation of lung and liver macrophage phospholipid fatty acids in endotoxemic rats by continuous enteral feeding with n-3 and gamma-linolenic fatty acids. *Am J Clin Nutr.* 1996; 63:208-19.
437. Mancuso P, Whelan J, DeMichele SJ, Snider CC, Guscza JA, Karlstad MD. Dietary fish oil and fish and borage oil suppress intrapulmonary proinflammatory eicosanoid biosynthesis and attenuate pulmonary neutrophil accumulation in endotoxic rats. *Crit Care Med.* 1997; 25:1198-206.
438. Palombo JD, DeMichele SJ, Lydon E, Bistrain BR. Cyclic versus continuous enteral feeding with omega-3 and gamma-linolenic fatty acids: effects on

- modulation of phospholipid fatty acids in rat lung and liver immune cells. *J Parenter Enteral Nutr.* 1997; 21:123-32.
439. Palombo JD, DeMichele SJ, Boyce PJ, Noursalehi M, Forse RA, Bistran BR.. Metabolism of dietary alpha-linolenic acid versus eicosapentaenoic acid in rat immune cell phospholipids during endotoxemia. *Lipids.* 1998; 33:1099-105.
440. Palombo JD, DeMichele SJ, Boyce PJ, Lydon EE, Liu JW, Huang YS, et al. Effect of short-term enteral feeding with eicosapentaenoic and gamma-linolenic acids on alveolar macrophage eicosanoid synthesis and bactericidal function in rats. *Crit Care Med.* 1999; 27:1908-15.
441. Murray MJ, Kumar M, Gregory TJ, Banks PL, Tazelaar HD, DeMichele SJ. Select dietary fatty acids attenuate cardiopulmonary dysfunction during acute lung injury in pigs. *Am J Physiol.* 1995; 269:H2090-99.
442. Elamin M, Hughes LF, Drew D. Effect of enteral nutrition with eicosapentaenoic acid (EPA), gamma-linolenic acid (GLA), and antioxidants reduced alveolar inflammatory mediators and proteins influx in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Chest.* 2005; 128:S225.
443. Nelson JL, DeMichele SJ, Pacht ER, Wennberg AK. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants on antioxidant status in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Parenter Enteral Nutr.* 2003; 27:98-104.
444. Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL, Hart J, Wennberg AK, Gadek JE. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2003; 31:491-500.
445. Jacobs BR, Nadkarni V, Goldstein B, Checchia P, Ayad O, Bean J, et al. Nutritional immunomodulation in critically ill children with acute lung injury: Feasibility and impact on circulating biomarkers. *Pediatr Crit Care Med.* 2013; 14:e45-56.
446. Supinski GS, Vanags J, Callahan LA. Eicosapentaenoic acid preserves diaphragm force generation following endotoxin administration. *Crit Care.* 2010; 14:R35.
447. Breil I, Koch T, Heller A, Schlotzer E, Grünert A, van Ackern K, et al. Alteration of n-3 fatty acid composition in lung tissue after short-term infusion of fish oil emulsion attenuates inflammatory vascular reaction. *Crit Care Med.* 1996; 24:1893-902.
448. Carpentier Y, Hacquebard M. Intravenous lipid emulsions to deliver omega 3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2006; 75:145-8.
449. Ali AB, Chapman-Kiddell C, Reeves MM. Current practices in the delivery of parenteral nutrition in Australia. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61:554-60.

450. Grimminger F, Wahn H, Mayer K, Kiss L, Walmrath D, Bahkdi S, et al. Impact of arachidonic versus eicosapentaenoic acid on exotoxin-induced lung vascular leakage: relation to 4-series versus 5-series leukotriene generation. *Am J Resp Crit Care Med.* 1997; 155:513-9.
451. Grimminger F, Mayer K, Krämer HJ, Stevens J, Walmrath D, Seeger W. Differential vasoconstrictor potencies of free fatty acids in the lung vasculature: 2- versus 3-series prostanoid generation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993; 267:259-65.
452. Grimminger F, Wahn H, Krämer HJ, Stevens J, Mayer K, Walmrath D, et al. Differential influence of arachidonic vs. eicosapentaenoic acid on experimental pulmonary hypertension- relation to TxA2 versus TxA3 generation. *Am J of Physiol.* 1995; 268:H2252-9.
453. Grimminger F, Mayer K, Kiss L, Wahn H, Walmrath D, Bahkdi S, et al. Synthesis of 4- and 5- series leukotrienes in the lung microvasculature challenged with *Escherichia coli* hemolysin: Critical dependence on exogenous free fatty acid supply. *Am J Respir Cell Mol.* 1997; 16:317-24
454. Grimminger F, Mayer K, Kiss L, Walmrath D, Seeger W. PAF induced synthesis of tetraenoic and pentaenoic leukotrienes in a model of pulmonary microvascular leukostasis. *Am Journal of Physiology (lung Cellular and Molecular Physiology).* 2000; 278:L268-75.
455. Cotogni P, Muzio G, Trombetta A, Ranieri VM, Canuto RA Impact of the omega-3 to omega-6 polyunsaturated fatty acid ratio on cytokine release in human alveolar cells. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011; 35:114-21.
456. Garnacho Montero J, Márquez Vácaro JA, Ortiz Leyba C. Las diferentes emulsiones lipídicas en la nutrición parenteral del paciente crítico. *Nutr Clin Med.* 2009; 3:20-30.

VIII Abreviaturas.

- 2-AG: 2-araquidonil glicerol.
- 5-HETE: Ácidos 5-hidroxiieicosatetraenoicos.
- 5-HPETE: Ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico.
- 5-LO: 5 lipoxigenasa.
- 6-ceto-PGF_{1α}: 6-ceto-proglandina F_{1α}.
- AA, 20:4 n-6: Ácido araquidónico.
- AAS: Ácido acetilsalicílico.
- AB: Aceite de borraja.
- ACTH: Hormona adrenocorticotropa.
- AEA: Etanolamida araquidonoil (anandamida).
- AECC: The American-European Consensus Conference.
- AGE: Ácidos grasos esenciales.
- AGI: Ácidos grasos insaturados.
- AGMI n-9: Ácidos grasos monoinsaturados de la serie 9.
- AGMI: Ácidos grasos monoinsaturados.
- AGPI n-3: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie 3.
- AGPI n-6: Ácidos grasos poliinsaturados de la serie 6.
- AGPI: Ácidos grasos poliinsaturados.
- AGS: Ácidos grasos saturados.
- AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.
- ALI/LPA: Acute lung injury/Lesión Pulmonar Aguda.
- AMPc: Adenosin monofosfato cíclico.
- AO 18:1 n-9: Ácido oleico.
- AO: Aceite de oliva.
- AP: Aceite de pescado.
- ARDS Network: National Heart, Lung and Blood Institute ARDS Clinical Network
- AS: Aceite de soja.

- BLT: Receptor del leucotrienos B₄.
- CI: Índice cardiaco.
- COX: Cicloxigenasa.
- cPLA₂ (fosfolipasa A₂): Fosfolipasa citosólica grupo IV.
- CysLTR: Receptores de Cystatil leucotrienos.
- CysLTs: Cysteinyll leucotrienos.
- D(A-a)O₂: Diferencia alveoloarterial de oxígeno.
- DARC: Duffy antígeno/receptor de quimiocinas.
- Alco: Capacidad de difusión del monóxido de carbono.
- DGLA 20:3n-6: Ácido dihomo-γ-linoleico.
- DHA 22:6 n-3: Ácido docosahexaenoico.
- DO₂: Transporte de oxígeno.
- DP: Receptor de la prostaglandina D₂.
- DPA 22:5n-3: Ácido docosapentanoico.
- EBAAO: Emulsiones basadas en aceite de oliva.
- ECAS: Estudios controlados y aleatorizados.
- ECCO₂-R: Sistema extracorpóreo de eliminación de CO₂.
- ECMO: Ventilación por membrana extracorpóreo.
- EP: Receptor de la prostaglandina E.
- EPA 20:5 n-3: Ácido eicopentaenoico.
- ETA: Ácido eicosatrienoico.
- FiO₂: Fracción inspirada de oxígeno.
- FLAP: Proteína de activación de la 5-lipoxigena.
- FMLP: Formil-metionil-leucil feinilalanina.
- FMO: Fracaso multiorgánico.
- FP: Receptor de la prostaglandina F_{2α}.
- FvW: Factor Von Willebrand.

- GLA 18:3n-6: Ácido γ -linoleico.
- GM-CSF: Factor estimulante de colonias granulocíticas.
- GPR 120: Receptor acoplado a la proteína 120.
- HFV: Ventilación de alta frecuencia.
- ICAM-1: Molécula de adhesión intracelular 1.
- IFN: Interferón.
- IFN γ : Interferón gamma.
- IL: Interleuquina.
- IP: Receptor de la prostaglandina I.
- LA 18:2 n-6: Ácido linoleico.
- LCT: Triglicérido de cadena larga.
- LIS: Lung Injury Score.
- LNA 18:3 n-3: Ácido α -linolénico.
- LPS: Lipopolisacarido.
- LTA₄: Leucotrieno A₄.
- LTB₄: Leucotrieno B₄.
- LTB₅: Leucotrieno B₅.
- LTC₄: Leucotrieno C₄.
- LTC₅: Leucotrieno C₅.
- LTD₄: Leucotrieno D₄.
- LTE₄: Leucotrieno E₄.
- LTs: Leucotrienos.
- LXs: Lipoxinas.
- MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocitos.
- MCT: Triglicéridos de cadena media.
- MIP-2: Proteína inhibidora de los macrófagos.
- NF κ B: Factor nuclear kappa-B.

- NO: Óxido nítrico.
- NO_i: Óxido nítrico inhalado.
- NP: Nutrición parenteral.
- NPT: Nutrición parenteral total.
- P(A-a)O₂: Gradiente alveolocapilar de oxígeno.
- PA 16:1 n-7: Ácido palmítico.
- PaCO₂: Presión arterial de anhídrido carbónico.
- PAF: Factor activador de las plaquetas.
- PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1.
- PaO₂/FiO₂: Relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno.
- PAMP: Presión arterial pulmonar media.
- PCR: Proteína C reactiva.
- PEEP: presión positiva al final de la espiración.
- PGD₂: Prostaglandina D₂.
- PGE₁: Prostaglandina E₁.
- PGE₂: Prostaglandina E₂.
- PGF₁: Prostaglandina F₁.
- PGF_{2α}: Prostaglandina F_{2α}.
- PGG₂: Prostaglandina G₂.
- PGG₃: Prostaglandina G₃.
- PGH₂: Prostaglandina H₂.
- PGH₃: Prostaglandina H₃.
- PGI₂: Prostaciclina.
- PGI₃: Prostaglandina I₃.
- PGJ₂: Prostaglandina J₂.
- PGs: Prostaglandinas.

- PLs: Fosfolipasas.
- PMN: Polimorfonucleares.
- PPAR γ : Receptor activado proliferador de peroxisomas γ .
- PPAR α : Receptor activado proliferador de peroxisomas α .
- Ppl: Presión plateau.
- Qs/Qt: Shunt.
- Qva/Qt: Sangre venosa mezclada.
- RAGE: Receptor para productos finales de glicación avanzada.
- ROS: Especies reactivas del oxígeno.
- RVP: Resistencias vasculares pulmonares.
- RVSWI: Índice de trabajo del ventrículo derecho.
- SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.
- SEMICYUC: Sociedad española de medicina crítica y unidades coronarias.
- SENPE: Sociedad española de nutrición enteral y parenteral.
- SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- SS: Shock séptico.
- SvO₂: Saturación venosa de oxígeno.
- TA: Tensión arterial.
- TC: Tomografía computerizada.
- TCRR: Técnicas continuas de reemplazo renal.
- TG/FL: Relación triglicéridos/fosfolípidos.
- TG: Triglicéridos.
- TGF β : Factor del crecimiento transformador beta.
- TNF α : Factor de necrosis tumor alfa.
- TP: Receptor del Tromboxano.
- TX: Tromboxano.
- TXA₁: Tromboxano A₁.

- TXA₂: Tromboxano A₂.
- TXA₃: Tromboxano A₃.
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
- V/Q: Relación ventilación perfusión.
- VCAM: Molécula de adhesión vascular celular.
- VILI: Ventilator-induced lung injury.
- VM: Ventilación mecánica.
- VO₂: Consumo de oxígeno.
- Vt: Volumen tidal.

IX Agradecimientos.

Llegados a este punto solamente me queda agradecer a todos los que me han permitido realizar lo que en su día se inició como una utopía, en épocas se convirtió en una pesadilla pero al final acaba con la consumación de este dulce sueño.

En primer lugar, y no podía ser menos, agradecer a todos los compañeros del Servei de Medicina Intensiva del Hospital General i Universitari de la Vall d'Hebron que me acogieron desde mi "tierna infancia" profesional y que tanto me ayudaron a realizar esta tesis. Médicos, enfermeras, auxiliares, celadores y muy especialmente, a todos los residentes por su ayuda totalmente desinteresada.

En segundo lugar, al Grupo de Respiratorio, Cesar, Oriol, Judit por su total apoyo e infinita ayuda en los intempestivos horarios.

Asimismo, a los miembros del Servei de Bioquímica y Farmacia en especial a las Dras. Pilar Chacón y Pilar Sabin.

Como no, a B BRAUN® que participó financiando parcialmente este costoso e incierto proyecto. En él creyeron desde el primer día y volcaron su incondicional colaboración.

A la Dra. Vilafranca por su ayuda en la redacción y corrección del manuscrito.

No podía olvidarme del Dr. Ferran Morell, tutor de la Tesis, por su generosidad y apoyo en los momentos finales de la Tesis.

Ni, po supuesto obviar a los directores. Primero a la Dra. Mercè Planas, por su enorme paciencia y generosidad durante todos estos años. Ella me enseñó y orientó desde el inicio, cuando lo único que yo podía aportar era muchísima ilusión pero desde una profunda ignorancia. Después al Dr. Joan Ramon

Masclans, siempre estuvo allí, en los buenos momentos pero en especial en los malos, me orientó, me ayudó, me arrastró.....Gracias amigo, gracias maestro.

A mis padres, gracias a su amor, enseñanzas, su incondicional fe y apoyo; gracias a ellos soy lo que soy. A mis hermanos y amigos por su apoyo, ánimos y entusiasmo.

Por último, a Eva, Maria, Aina, Laia, simplemente GRACIAS.

Muchísimas gracias a todos.