



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR EDUARDO LICEAGA"**

PROTOCOLO

**"EVALUACIÓN DEL NIVEL DE LIPOPROTEÍNA DE ALTA DENSIDAD COMO
PREDICTOR DE SEVERIDAD EN SEPSIS ABDOMINAL"**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGIA GENERAL**

**PRESENTA:
CARLOS ENRIQUE LÓPEZ BETANCOURT**

**PRESIDENTE DE TESIS EN CIRUGIA GENERAL:
DR. CESAR ATHIE GUTIERREZ**

**ASESOR DE TESIS:
NOÉ ISAÍAS GRACIDA MANCILLA**

CIUDAD DE MÉXICO A 16 DE NOVIEMBRE DE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AUTORIZACION DE TESIS

**PRESIDENTE DE TESIS EN CIRUGIA GENERAL:
DR. CESAR ATHIE GUTIERREZ**

**ASESOR DE TESIS:
NOÉ ISAÍAS GRACIDA MANCILLA**

**AUTOR:
CARLOS ENRIQUE LÓPEZ BETANCOURT**

AGRADECIMIENTOS.

Quiero agradecer a Dr. Noé Isaías Gracida Mancilla por todo el apoyo brindado durante los últimos 3 años de mi residencia, una persona comprometida con la investigación y el desarrollo de nuevas habilidades en los residentes de cirugía. A la doctora Sandra Cecilia López Romero, dedicada a la educación continua de todos los residentes de cirugía, todas las mañanas con su apoyo incondicional en cada clase.

A todos los profesores que durante estos cuatro años nos apoyaron a los cuales no son suficientes las líneas para describir todos los momentos que nos brindaron apoyo, confianza y conocimientos.

Así mismo a toda mi familia, debido a que sin su apoyo incondicional no habría podido llegar tan lejos, en especial a mi padre Carlos Ricardo López Carreño y a mi madre Carmen Beatriz Betancourt Méndez quienes son un ejemplo de vida y superación.

Tabla de contenido

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
JUSTIFICACIÓN	21
HIPÓTESIS	22
OBJETIVOS	23
METODOLOGÍA	24
VARIABLES	26
PROCEDIMIENTO	29
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN:	49
CONCLUSIÓN:	54
ANEXO 1 :.....	55
ANEXO 2 :.....	56
ANEXO 3 :.....	57
ANEXO 4 :.....	58
BIBLIOGRAFÍA	59

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las lipoproteínas son complejos macromoleculares compuestos por proteínas y lípidos. En el plasma humano existen cuatro clases predominantes de lipoproteínas clasificadas, de acuerdo a sus densidades, en: quilomicrones, VLDL, LDL y HDL.⁸ Tanto las HDL (en un 60%) como las LDL (en un 40%) participan en la eliminación de los lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gram negativas y del ácido lipoteicoico (LTA) de las bacterias gram positivas.² El lípido de los LPS de las bacterias Gram negativas es un fuerte inductor de la respuesta inflamatoria del hospedador.³

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA: El nivel sérico de HDL se ha descrito como indicador de severidad en diversas enfermedades, que incluye algunos padecimientos infecciosos, sin embargo no se ha estudiado su utilidad como marcador de severidad en sepsis abdominal.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN: ¿Los niveles séricos de HDL se correlacionan inversamente con la severidad de la sepsis abdominal?

JUSTIFICACIÓN: La medición de los niveles séricos de HDL es una prueba de laboratorio que puede realizarse fácilmente. Si se lograra corroborar que la severidad medida mediante el nivel sérico de HDL es una prueba tan sensible y específica como el empleo de pruebas fisiológicas clínicas, para determinar la severidad de la sepsis abdominal, se podrían optimizar el tiempo de diagnóstico y los recursos de atención de las instituciones de atención en salud.

HIPÓTESIS: La disminución de los niveles séricos de HDL en pacientes con sepsis abdominal se asocia al incremento en la severidad de la enfermedad.

OBJETIVOS: Determinar si los niveles séricos de HDL tienen asociación con la severidad en los pacientes con sepsis abdominal y comparar el grado de severidad determinada mediante los niveles séricos de HDL con la severidad determinada mediante escalas fisiológicas (SOFA, APACHE II, CONUT, IPM)

METODOLOGÍA: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, analítico, transversal, de recolección de los datos de los pacientes ingresados y operados por el servicio de Urgencias del Hospital General de México entre Abril de 2016 a Enero de 2017, que fueron atendidos con diagnóstico de sepsis abdominal.

RESULTADOS: En el periodo comprendido entre Abril de 2016 y Enero de 2017, se capturaron 197 casos de pacientes atendidos por Sepsis Abdominal, mismos considerados la población inicial del estudio. De ellos, 154 casos cumplieron con los criterios de inclusión al estudio.

DISCUSIÓN: En nuestra investigación no encontramos correlación significativa con la escala de APACHE para la mortalidad, sin embargo si se encontró para la escala de SOFA, con una $p=0.01$, esto con una puntuación mayor a 4 puntos. El nivel de HDL por debajo de 32.1mg/dL se correlaciono con la presencia de falla orgánica ($p=0.001$). Encontramos un aumento en la mortalidad con una puntuación menor a 28.45 ($p=0.003$). En la escala de Mannheim encontramos que existe una correlación inversa con un nivel de HDL por debajo de 29.9 mg/dL ($p=0.001$)

CONCLUSIÓN: Los niveles de HDL se asocian de manera negativa con la morbilidad del paciente con un punto de corte de 30mg/dL en comparación con las escalas de severidad de SOFA, Mannheim y Conut, con un impacto en la mortalidad del paciente.

INTRODUCCION.

La sepsis es una complicación de una infección caracterizada por una respuesta inflamatoria disregulada y un estado metabólico alterado, provocando lesión tisular, falla orgánica y en algunos casos, la muerte.¹

La sepsis es la causal de 570,000 ingresos anuales al departamento de urgencias en los Estados Unidos, de los cuales aproximadamente 215,000 mueren anualmente debido a dicha causa, así mismo se ha estimado un costo anual cercano a los \$16.7 billones de dólares.²

La mortalidad varía del 10-50% dependiendo de la edad, las comorbilidades, la disfunción orgánica, el sitio de infección, el organismo patógeno, genotipo del paciente, etc.³

Se estima que uno de cada 4 pacientes con sepsis mueren en todo el mundo.

Su diagnóstico temprano, manejo oportuno, al igual que en el trauma, en el infarto agudo al miocardio o el evento cerebral isquémico, mejoran la sobrevida del paciente.⁴

En el choque séptico se encuentra disfunción circulatoria y celular/metabólica, los cuales se asocian a un mayor riesgo de mortalidad.⁴

Las vías de señalización de la sepsis son complejas, las cuales incluyen la activación temprana de señales pro y anti inflamatorias.⁵

Las enfermedades críticas se caracterizan por la respuesta inflamatoria severa en respuesta al estrés. Hay diversas alteraciones en el metabolismo de la glucosa los lípidos y de las proteínas. Las alteraciones lipídicas incluyen hipertrigliceridemia, niveles altos de ácidos grasos libres FFA por sus siglas en inglés (Free Fatty Acids), decremento en las lipoproteínas que contienen colesterol (LDL, VLDL y HDL). Los factores que determinan estos niveles involucran un sistema complejo de interacciones entre el metabolismo del intestino, el hígado y el tejido adiposo.⁶

Las lipoproteínas son complejos macromoleculares compuestos por proteínas y lípidos que transportan compuestos hidrofóbicos en el medio acuoso de la circulación sanguínea de un organismo. Habitualmente, estos complejos son esféricos, hidrosolubles y están formados por un núcleo de lípidos apolares (colesterol esterificado y triglicéridos) cubierto con una capa externa anfipática constituida por apolipoproteínas, fosfolípidos y colesterol libre.⁷ En el plasma humano existen cuatro clases predominantes de lipoproteínas clasificadas, de acuerdo a sus densidades, en: quilomicrones, VLDL (*very low density lipoproteins*), LDL (*low density lipoproteins*) y HDL (*high density lipoproteins*). Las distintas clases de lipoproteínas se diferencian en su tamaño, composición lipídica y proteica, movilidad electroforética y funcionalidad⁸

La molécula del HDL se descubrió en 1929 por Michael Macheboeuf. Los doctores John Gofman y Richard Havel descubrieron en la década de los 50 que niveles altos de HDL conferían un efecto protector en la formación de placas de ateroma.⁹

Las moléculas de HDL son un conjunto de partículas de lipoproteínas con una densidad que varía desde los 1.063 a 1.210 g/ml; Su composición esférica contiene 45-55% apoproteínas, 26-32% fosfolípidos, 15-20% colesterol esterificado, 3-5% colesterol libre y >5% triglicéridos. Las variaciones en las apolipoproteínas dan la heterogenicidad de HDL entre individuos, las diferencias en la composición de los lípidos le confieren su forma esférica o discoidal.⁹

Las HDL se forman como partículas nacientes con la secreción intestinal y hepática de la apolipoproteína A-I (apo A-I), o bien mediante su liberación desde lipoproteínas ricas en triglicéridos. Posteriormente, la apo A-I capta fosfolípidos desde las células pasando a formar partículas de HDL discoidales conocidas como pre β -HDL. Estas partículas de HDL interactúan con el transportador ABCA1 (*ATP-binding cassette transporter class A, type 1*) de la superficie de las células captando más fosfolípidos y colesterol no esterificado. En seguida, la enzima LCAT (*lecithin-cholesterol acyltransferase*) esterifica el colesterol y lo moviliza hacia el centro de las partículas de HDL, las cuales adquieren mayor tamaño y forma esférica, denominándoseles α -HDL. Las HDL culminan su maduración captando más colesterol no esterificado de origen celular por acción del receptor de HDL SR-BI (*scavenger receptor class B, type I*) y el transportador ABCG1 (*ATP-binding cassette sub-family G member 1*). Las HDL maduras clasifican en

HDL2 y HDL3, siendo éstas últimas de mayor densidad, menor tamaño y menor contenido de colesterol.⁸

El colesterol en los tejidos periféricos es transportado por las HDL en el llamado “transporte reverso de colesterol”. Este flujo reverso de colesterol puede ocurrir en forma directa mediante la interacción entre las partículas de HDL con el receptor SR-BI en el hígado o en forma indirecta a través de su traspaso hacia las lipoproteínas no HDL mediado por acción de la enzima de transferencia de ésteres de colesterol CETP (Cholesterylester transfer protein).⁸

Las moléculas de HDL son protectoras debido a que transporta las proteínas de LDL al hígado y las glándulas adrenales y facilita su eliminación por el intestino. La LDL es la causante de la aterosclerosis debido a que forma partículas que se aglutinan en el espacio subendotelial, atrayendo células proinflamatorias²

LA HDL es catabolizada por vía del SR-BI principalmente en el hígado. La principal función de dicho receptor es el aumento de ésteres de colesterol del HDL, reduciéndolo en tamaño.⁹

Las HDL inhiben la producción de factor tisular, evitando la generación de material procoagulante e impiden que el fibrinógeno se una a las plaquetas. Además, se sabe que la formación de trombina se inhibe dramáticamente en presencia de las HDL.⁷

En varias publicaciones se ha demostrado el efecto protector del HDL en la que se ha visto que niveles bajos de la misma confieren un riesgo cardiovascular debido a que disminuye la formación de placas de ateromas. En tiempos recientes se ha observado también que posee propiedades antiinflamatorias.¹⁰

La interacción entre HDL y SR-BI también se ha implicado en la provisión de colesterol a las células adrenales para la síntesis de glucocorticoides.¹¹

Las HDL juegan un papel importante en la respuesta inmune innata y adaptativa. Debido a sus propiedades pleiotróficas, las cuales incluyen funciones antioxidantes, se ha demostrado un efecto protector en la mortalidad y un decremento en la respuesta inflamatoria.⁵

La HDL inhibe selectivamente el gen activador del IFN- γ , regulando así la respuesta innata.¹²

Las alteraciones en el perfil de lípidos son parte de la respuesta de fase aguda del organismo y, en el caso de los procesos infecciosos, corresponden a la denominada "*lipemia de la sepsis*".⁷

En estudios se ha encontrado que se encuentra disminuida la absorción de lípidos en el intestino en un 50%. En un inicio, en el tejido adiposo hay lipólisis para proveer ácidos grasos para la síntesis de VLDL en el hígado, lo cual se traduce en un incremento en los niveles séricos de triglicéridos. Los niveles bajos de HDL y de LDL se atribuyen a la falla en la actividad de la aciltransferasa de colesterol-lecitina a nivel intravascular.⁶

El aumento de quilomicrones y de VLDL se atribuyen a la inhibición de la lipoproteína lipasa, producción aumentada de triglicéridos en el hígado debido a la hiperglicemia e hiperinsulinemia, así mismo el déficit de carnitina promueve la hipertrigliceridemia.⁶

La mala regulación del HDL esta implicada en diversas patologías como lo son la obesidad mórbida, esteatosis hepática, enfermedad pulmonar obstructiva, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades metabólicas del hueso, dislipidemia y diversos efectos a nivel del sistema nervioso central (crecimiento y reparación neuronal y déficit cognitivo).⁹

La respuesta inicia con los receptores “Toll-like”, “Nod-like” y “Rig-like” (TLRs) al interactuar con los patrones moleculares asociados a los patógenos (PAMPs) y con los patrones moleculares asociados a daño endógeno (DAMPs). Los TLRs que se encuentran en la superficie celular son: TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 Y TLR6; los que están en el compartimento intracelular son: TLR3, TLR7, TLR8, TLR9, y los receptores NOD y Rig-like y así montar la respuesta inmune contra el patógeno o contra el organismo.³

Por ejemplo, los LPS se unen al TLR4 por la afinidad del lípido A produciendo la proteína MyD88 para producir NF- KB y del Interferón regulador del factor de la transcripción 3 (IRF3). Dichos productos promueven la producción de citosinas pro inflamatorias para la activación de células endoteliales y producir oxido nítrico, factor de adhesión , activación de neutrófilos.³

PCSK9 esta aumentada en estados proinflamatorios, debido a que esta disminuye la depuración de la LDL, promoviendo el TNF- α , IL-6, IL-10, cimógeno JE, proteína inflamatoria de macrófagos 2. Se han realizado mediciones de PCSK9 en pacientes sépticos y se han encontrado niveles por arriba de 250ng/ml (lo normal es menor a 200ng/ml), asociado a falla orgánica.³

La proteína transportadora de fosfolípidos (PLTP) y la proteína ligadora de LPS (LBP) son las encargadas del flujo rápido de estos lípidos de los patógenos entre las lipoproteínas, predominantemente por el flujo de HDL a LDL. La eliminación del HDL ocurre como resultado de la transferencia de lípidos de los patógenos por LBP y TLTP. Se ha postulado que esta remodelación es un componente de la dislipidemia observada durante la sepsis.³

Las proteínas transportadoras de lípidos de patógenos, como la LBP y la proteína de incremento de la permeabilidad bactericida, son homólogas a las proteínas de transferencia transportadoras de colesterol como la PLTP y la proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP). Tanto LBP como PLTP se unen eficazmente a los LPS, sin embargo LBP se acopla a receptores TLR4 para iniciar la respuesta innata en la sepsis, mientras que PLTP no lo hace.³

Después de su internalización de los LPS en las células hepáticas, estas son eliminadas por la vía biliar.³

Los niveles altos de PCSK9 durante la sepsis disminuye la depuración de los lípidos de los patógenos, resultando en un incremento de la respuesta inflamatoria.³ Los FFA inducen inflamación y son tóxicos para los tejidos.⁶

La reducción de niveles de colesterol en procesos sépticos se atribuyen a : las endotoxinas de las bacterias, factor de necrosis tumoral, interleucina-2, interferón β .³

Así mismo tanto las HDL (en un 60%) como las LDL (en un 40%) participan en a eliminación de los lipopolisacaridos (LPS) de las bacterias gram negativas y del ácido lipoteicoico (LTA) de las bacterias gram positivas.² El lípido a de los LPS de las bacterias Gram negativas es un fuerte inductor de la respuesta inflamatoria del hospedador.³

Las causas por las cuales hay decremento de HDL durante un proceso séptico se desconocen, sin embargo se cuenta con diversas hipótesis como lo son, el consumo de las partículas de HDL, el decremento en la síntesis hepática (principalmente en caso de falla hepática), la redistribución hacia el espacio extravascular.⁵

Los patógenos de base lipídica de las bacterias son primero enlazadas con proteínas las cuales posteriormente son llevadas por las HDL y convertidas en

LDL y VLDL. Posteriormente estos patógenos son depurados del sistema por los hepatocitos a través del receptor de LDL y por la proteína subtilisina/kexina convertasa tipo 9 (PCSK9) y promueve su internalización y la degradación por los lisosomas, evitando así la eliminación de moléculas de LDL.²

Las proteínas y apolipoproteínas de las HDL experimentan modificaciones durante el proceso séptico. La apo A-I es reemplazada por el amiloide sérico tipo A, los niveles de ApoC-I disminuyen, mientras que aumentan los niveles de ApoE y fosfolipasa A2 secretora. Estos cambios en la composición de lípidos y apolipoproteínas aceleran el catabolismo terminal de las HDL.⁷

La alteración de las proteínas de superficie de las HDL durante el proceso séptico ocurren por medio de las mieloperoxidasas las cuales pueden convertir el HDL a un estado proinflamatorio y disfuncional (Dys-HDL) inhibiendo sus propiedades protectoras.¹³

Las HDL transportan una gran batería de enzimas encargadas principalmente de mantener el equilibrio oxidativo y disminuir la inflamación; entre ellas se encuentra la paraoxonasa 1 PON1 (*paraoxonase 1*), el factor activador de plaquetas acetil hidrolasa PAF-AH (*Platelet-activating factor acetylhydrolase*), la ceruloplasmina y la transferrina. Otros componentes de las HDL que se han descrito que participan en la prevención de la muerte celular son la apo A-I y la esfingosina-1-fosfato (S1P).⁷

Las enzimas antiinflamatorias presentes en las HDL, como la PON1 y PAF-AH,

protegerían contra el estrés oxidativo inducido por el estado séptico mediante la producción de mediadores antiinflamatorio.⁷

La LBP cataliza la transferencia de los LPS a los CD14. Durante el proceso séptico el amiloide sérico A constituye el principal componente del HDL (45%) y es paulatinamente remplazado por apo A-I durante el proceso de recuperación. El mecanismo por el cual el HDL confiere un factor protector a infecciones Gram negativas es la supresión de la actividad inhibitoria de la LBP, incrementando así la sensibilidad de la respuesta del hospedador a los LPS.⁹

Así mismo el HDL previene la activación selectiva de INF- γ , el cual esta implicado en la respuesta antiviral de las células. La apo A-I inactiva directamente la endotoxina LPS por interacciones con su dominio terminal $-\text{COOH}$. Así mismo previene la inducción de citosinas de los monocitos y disminuye los niveles de TNF α . Experimentos en ratas han comprobado que la sobreexpresión de apo A-I atenúa la respuesta inflamatoria y el daño renal y pulmonar.⁹

LA ABCA1 afecta la composición y la integridad de los lípidos de la membrana celular durante el proceso séptico, por lo que la propiedad antiinflamatoria de esta proteína es secundaria a su habilidad de regular el contenido del colesterol de las membranas celulares. ABCG1 disminuye la respuesta proinflamatoria en los macrófagos en sus receptores TLR4 y TLR9. LCAT participa en la neutralización de los LPC circulantes.⁹

Hay bastante evidencia en la que se ha visto que el HDL modula la respuesta de los macrófagos: a) HDL promueve el flujo de colesterol libre desde los macrófagos, resultando en la supresión de la respuesta inflamatoria inducida por los LPS; y b) HDL es un agonista del regulador transcripcional ATF3 el cual regula a la baja la expresión de moléculas inflamatorias, resultando en una supresión de la respuesta inflamatoria en la sepsis. También se ha demostrado que las moléculas de HDL actúan en las células endoteliales de la siguiente forma: a) inhibición de las moléculas de adhesión estimuladas por TNF- α , IL-1 β y trombina; b) activación del eNOS. El óxido nítrico generado por el eNOS en los vasos pequeños promueve el flujo vascular y evita la trombosis; y c) prevención de la activación de la trombosis endotelial promovida por la producción de prostaciclina y COX2 y suprimiendo el factor tisular y la expresión de moléculas de adhesión.¹⁰

El enlace HDL-LPS atenúa la respuesta inflamatoria de los macrófagos en el receptor TLR4-LPS. El LTA se acopla a receptores TLR2/6.¹⁰

Otro de los factores protectores del HDL en el proceso séptico son: supresión de la activación de monocitos, migración de macrófagos y células dendríticas, regulación de las citosinas inflamatorias e inhibición de la expresión de las moléculas de adhesión intercelular y vascular.¹³

Chien et al. mostró que niveles bajos de HDL y de apolipoproteína A-I en el 1er día de una sepsis severa estaban asociados con un incremento en la morbi-mortalidad.⁵

En pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos (UCI), un nivel por debajo de 20mg/dl de HDL se ha asociado con un incremento en la mortalidad a los 30 días, mas estancia en la UCI (>7 días) lo que conlleva a mayor riesgo de adquirir una infección nosocomial.¹

Niveles bajos de HDL se han relacionado también a disminución de la función renal (creatinina y tasa de filtración glomerular).¹⁴

Los niveles de HDL bajos de manera crónica en pacientes con VIH y con DM2 se han asociado con la progresión del daño renal con niveles por debajo de 40mg/dL. Obermayr et al demostró que un decremento de 10mg/dL de HDL aumenta el riesgo de padecer insuficiencia renal con un O.R. de 1.12.¹⁴

Se ha visto que niveles bajos de LDL, al contrario de lo que se acepta generalmente, están asociados a riesgo de presentar sepsis.²

Existen estudios fase 2 y fase 3 en lo cuales se administra HDL sintética en pacientes con sepsis y se ha encontrado una mejor función de las células endoteliales, reduce la agregación plaquetaria, , disminuye los días de estancia hospitalaria y aumenta la tasa de sobrevida.¹⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La sepsis abdominal es una enfermedad grave, que pone en peligro la vida, y por lo tanto, requiere aplicar las medidas de tratamiento de inmediato. Dichas medidas de tratamiento dependen de la severidad del cuadro. La severidad se determina de diferentes maneras como el empleo de escalas clínicas, la medición de biomarcadores o mediante la evaluación de las complicaciones, como las fallas orgánicas secundarias y la mortalidad. De los diferentes biomarcadores descritos, muchos de ellos sólo se encuentran disponibles en centros de investigación, o son poco accesibles para los centros de atención clínica, o resultan costosos. El nivel sérico de HDL se ha descrito como indicador de severidad en diversas enfermedades, que incluye algunos padecimientos infecciosos, sin embargo no se ha estudiado su utilidad como marcador de severidad en sepsis abdominal.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Los niveles séricos de HDL se correlacionan inversamente con la severidad de la sepsis abdominal?

JUSTIFICACIÓN.

Determinar la severidad de la sepsis mediante escalas fisiológicas implica solicitar diferentes exámenes de laboratorio, empleo de tiempo y en muchos casos contar con un software específico, que no siempre se cuenta con ello en los servicios de urgencias. La medición de los niveles séricos de HDL es una prueba de laboratorio que puede realizarse fácilmente, es económica y rápida en su obtención. Si se lograra corroborar que la severidad medida mediante el nivel sérico de HDL es una prueba tan sensible y específica como el empleo de pruebas fisiológicas clínicas, para determinar la severidad de la sepsis abdominal, se podrían optimizar el tiempo de diagnóstico y los recursos de atención de las instituciones de atención en salud.

HIPÓTESIS.

H1

La disminución de los niveles séricos de HDL en pacientes con sepsis abdominal se asocia al incremento en la severidad de la enfermedad.

H0

La disminución de los niveles séricos de HDL en pacientes con sepsis abdominal no se asocia al incremento en la severidad de la enfermedad.

OBJETIVOS.

- 1) Determinar si los niveles séricos de HDL tienen asociación con la severidad en los pacientes con sepsis abdominal
- 2) Comparar el grado de severidad determinada mediante los niveles séricos de HDL con la severidad determinada mediante escalas fisiológicas (SOFA, APACHE II, CONUT, IPM) en pacientes con sepsis abdominal.

METODOLOGÍA.

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, correlacional, analítico, transversal, de recolección de los datos de los pacientes ingresados y operados por el servicio de Urgencias del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” entre Abril de 2016 a Enero de 2017, que fueron atendidos con diagnóstico de sepsis abdominal y que fueron sometidos a cirugía para corrección del foco infeccioso abdominal.

Población y muestra

El estudio se llevó a cabo con la información recopilada de los pacientes atendidos por la Clínica de Sepsis Abdominal del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, mismos que se registran en la base de datos de la clínica, constituida como una cohorte anidada considerados como la población de estudio.

Criterios de inclusión

Se seleccionaron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, en cuyo registro se contara con datos clínicos y de laboratorio completos para evaluar la severidad de la sepsis mediante escalas APACHE II, SOFA, CONUT, índice de Mannheim (IPM), y determinación sérica de HDL.

Criterios de exclusión

- Pacientes portadores de dislipidemias
- Con enfermedades metabólicas o endócrinas
- Pacientes portadores de patologías crónicas susceptibles de modificar el estado inmunológico
- Antecedentes de cáncer
- Enfermedades inflamatorias crónicas
- Insuficiencias orgánicas crónicas
- Pacientes que hubieren recibido tratamiento con quimioterapia o radioterapia

- Que tomaran o ingieran suplementos o complementos alimenticios en los últimos 6 meses
- Pacientes egresados de manera voluntaria del servicio de hospitalización.

Criterios de eliminación

- Muerte de causa no diagnosticada.

VARIABLES.

Operacionalización de variables

Variable dependiente: Nivel sérico de HDL expresado en miligramos/dl de suero.

VARIABLES INDEPENDIENTES: Puntajes obtenidos para la evaluación de la severidad de la sepsis abdominal mediante escalas de severidad de APACHE II, SOFA, CONUT e índice de Mannheim, y mortalidad.

VARIABLES CONTROLADAS: Sexo, edad, órgano dañado causante de la sepsis.

Para lo anterior se consideraron:

VARIABLES CUALITATIVAS: Sexo, estado de egreso (vivo o fallecido), órgano dañado, nivel de severidad de la sepsis obtenido mediante APACHE II, SOFA, índice de Mannheim y de HDL.

VARIABLES CUANTITATIVAS DISCRETAS: Edad, puntaje obtenido en la evaluación de la escala APACHE II, SOFA e índice de Mannheim

Definición de variables

Sexo: Fenotipo del paciente registrado como masculino o femenino

Edad: Edad cumplida en años al momento del registro

Estado de egreso: Estado de salud al egreso del paciente, registrado como vivo o fallecido.

Órgano dañado: Órgano identificado durante la cirugía, como causante de la infección abdominal original, registrado como apéndice, estómago, intestino delgado, colon, vías biliares, páncreas y ginecológicos (útero y/o anexos).

Valor de HDL: Cuantificación del valor de nivel sérico de lipoproteína de alta densidad, obtenido mediante una muestra de suero como parte del estudio bioquímico, y reportado en miligramos por decilitro (mg/dl)

Puntaje APACHE II: Cuantificación de la severidad de la sepsis, evaluada de acuerdo a la escala APACHE II (ver anexo 2), registrado en números enteros de 0 a 40

Puntaje SOFA: Cuantificación de la severidad de la sepsis, evaluada de acuerdo a la escala SOFA (ver anexo), registrado en números enteros de 0 a 24

Puntaje Mannheim: Cuantificación de la severidad de la sepsis, evaluada de acuerdo al índice de Mannheim (ver anexo), registrado en números enteros de 0 a 42

Puntaje CONUT: Cuantificación de la severidad de la sepsis, evaluada de acuerdo a la escala control nutricional (CONUT), registrado en números enteros de 0 a 12

Nivel de severidad obtenido por APACHE II: Recodificación del puntaje APACHE II que designa dos grados de afectación de acuerdo a la gravedad

- A) Sepsis leve = APACHE II menor a 14 puntos
- B) Sepsis severa = APACHE II mayor a 15 puntos

Nivel de severidad obtenido por SOFA: Recodificación del puntaje SOFA que designa dos grados de afectación de acuerdo a la gravedad

- A) Sepsis leve = SOFA menor a 3 puntos
- B) Sepsis severa = SOFA mayor a 4 puntos

Nivel de severidad obtenido por Mannheim: Recodificación del puntaje Mannheim que designa dos grados de afectación de acuerdo a la gravedad

- A) Sepsis leve = Mannheim menor a 25 puntos
- B) Sepsis severa = Mannheim mayor a 26 puntos

Nivel de severidad obtenido por Conut: Recodificación del puntaje Conut que designa dos grados de afectación de acuerdo a la gravedad

- A) Sepsis leve = CONUT menor a 5 puntos
- B) Sepsis severa = CONUT mayor a 6 puntos

Nivel de severidad obtenido por HDL: Recodificación del puntaje obtenido por ADE que designa 2 grados de afectación de acuerdo a la gravedad

A) Bajo = HDL < 29 mg

B) Alto = HDL > 30 mg

PROCEDIMIENTO.

- Una vez seleccionados los casos se recabó la información sobre las características demográficas, clínicas y bioquímicas de cada paciente. Se registró la estancia hospitalaria, el número y tipo de fallas orgánicas y el estado de egreso del paciente como vivo o fallecido
- Se obtuvieron los datos necesarios para calcular el puntaje mediante la escala de severidad APACHE II, SOFA, CONUT y Mannheim, y los valores de HDL
- Los cálculos para el índice de Mannheim y la escala CONUT se realizaron en forma manual (ver anexo 1 y 2)
- Se calcularon los valores para la escalas de APACHE II y SOFA alimentando el software pertinente localizado en el sitio web <http://somiamama.org/APACHE2SOMIAMA/>, obteniéndose el valor en números enteros (anexo 3 y 4)
- Para cada caso, se obtuvo el valor de HDL en miligramos.
- Se evaluó la normalidad de la distribución de los valores de la variable dependiente (HDL), mediante prueba de Kolmogorov-Smirtnoff, encontrando una distribución normal, por lo que se decidió emplear pruebas de la estadística paramétrica para la validación de las asociaciones
- Se procedió a categorizar las variables numéricas.
- Se recodificaron los resultados del puntaje APACHE II, para dividir los casos en leves, aquellos con puntaje APACHE II menor de 14, y severos aquellos con puntaje APACHE II mayor de 15.
- Igualmente se recodificaron los resultados del puntaje SOFA, para dividir los casos en leves, aquellos con puntaje SOFA menor de 3, y severos aquellos con puntaje SOFA mayor de 4.
- Posteriormente se recodificaron los resultados del índice de Mannheim, para dividir los casos en leves, aquellos con puntaje Mannheim menor de 25, y severos aquellos con puntaje Mannheim mayor de 26.

- Para la escala CONUT se dividieron los casos en leves, aquellos con puntaje CONUT menor de 5, y severos aquellos con puntaje CONUT mayor de 6.
- Posteriormente se realizó la recodificación de la variable valor de HDL, procediendo a su categorización en 2 grupos: a) Bajo = HDL < 29 mg, y b) Alto = HDL > 30 mg

Los datos obtenidos fueron concentrados en una base de datos Excel para proceder a su análisis estadístico mediante importación a un programa de manejo estadístico SPSS.

Se emplearon estadísticos descriptivos para la presentación de los datos analizados. Las variables cualitativas se presentan en tablas de frecuencias. Para las variables ordinales se presenta la mediana, rangos y varianzas, en tablas de contingencia y para la comparación entre grupos se presentan en gráficos de cajas.

El procedimiento de prueba de hipótesis se realizó empleando estadísticos de análisis de datos no paramétricos mediante prueba de *chi* cuadrada y de prueba exacta de Fisher; y como prueba de hipótesis se empleó la prueba t de Student para muestras independientes; para ello se estableció un p valor menor a 0.05 (5%) como máximo nivel para rechazar la hipótesis nula.

RESULTADOS.

En el periodo comprendido entre Abril de 2016 y Enero de 2017, se capturaron, por la Clínica de Atención Integral de la Sepsis Abdominal (CASA) del Hospital General de México “Eduardo Liceaga” (HGM), 197 casos de pacientes atendidos por Sepsis Abdominal, mismos considerados la población inicial del estudio. De ellos, 154 casos cumplieron con los criterios de inclusión al estudio.

Presentamos inicialmente las características demográficas y clínicas de la muestra.

De un total de 154 casos 59 (38.3%) fueron del sexo femenino, y 95 (61.7%) del sexo masculino, como se aprecia en la figura 1

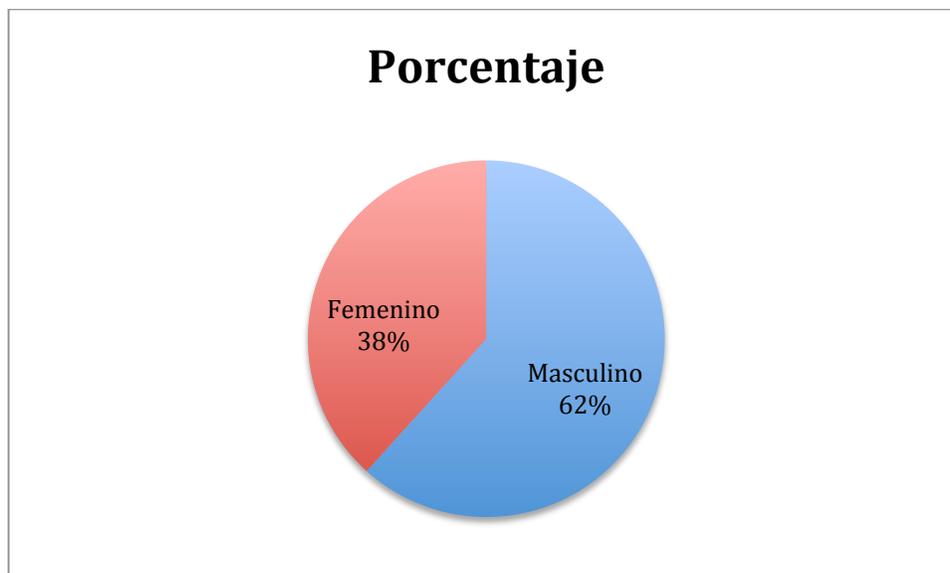


FIGURA 1 PORCENTAJE POR SEXO

En la figura 2 se muestra la distribución por edades de la muestra, donde se aprecia la distribución por grupos de edades. El promedio de edad de la muestra se situó en 46.9 años, con una desviación estándar de 18.8, para un mínimo de 17 y un máximo de 95 años de edad.

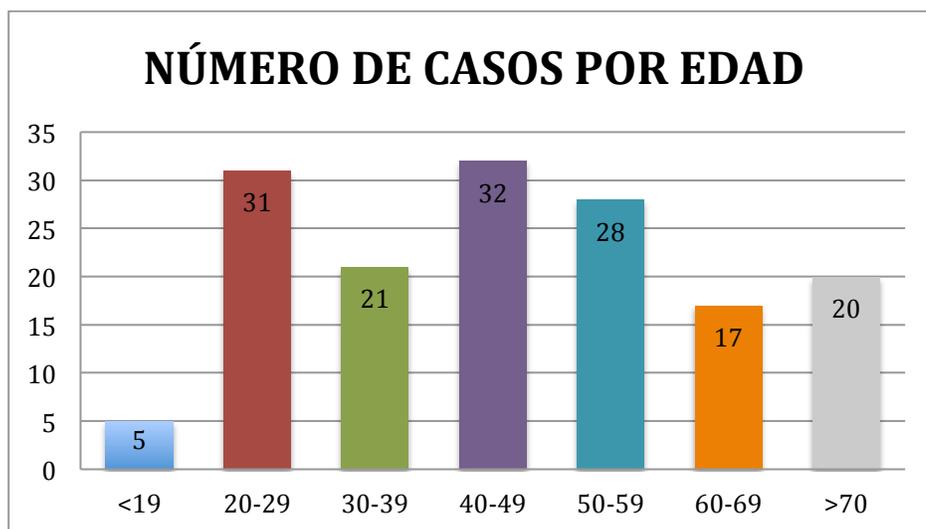


FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN POR EDADES

Entre las causas que originaron la sepsis abdominal la apendicitis aguda fue la primera causa, afectando a 64 casos (41.6%), seguido de las lesiones del intestino delgado con 32 casos (20.8%), colon con 24 casos (15.6%), estómago 10 casos (6.5%), vías biliares 9 casos (5.8%), , útero 4 casos (2.6%), riñón 4 casos (2.6%), páncreas 3 casos (1.9%); y otras causas en 4 casos (2.6%), como se muestra en la figura 3

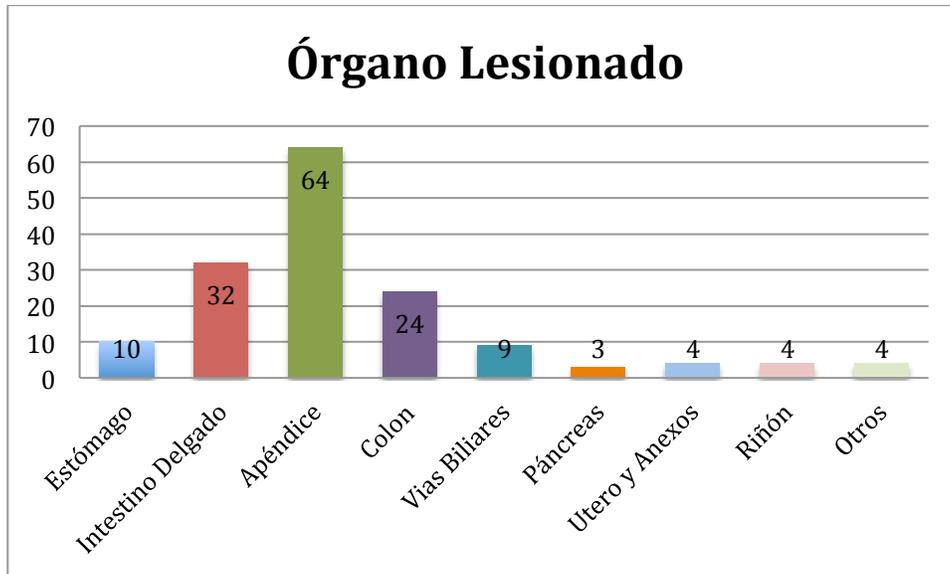


FIGURA 3. ÓRGANO CAUSANTE DE LA SEPSIS ABDOMINAL

En 54 casos hubo fallas orgánicas (35.1%), y en 100 casos no se encontró alguna falla orgánica (64.9%). Hubo falla renal en 29 casos (18.8%%), la falla pulmonar apareció en 14 casos (9.1%), la falla hepática en 7 casos (4.5%), falla hematológica se presentó en 7 casos (4.5%), la falla hemodinámica en 6 casos (3.9%) y neurológica en 8 casos (5.2%), como se muestra en la figura 4.1 y 4.2

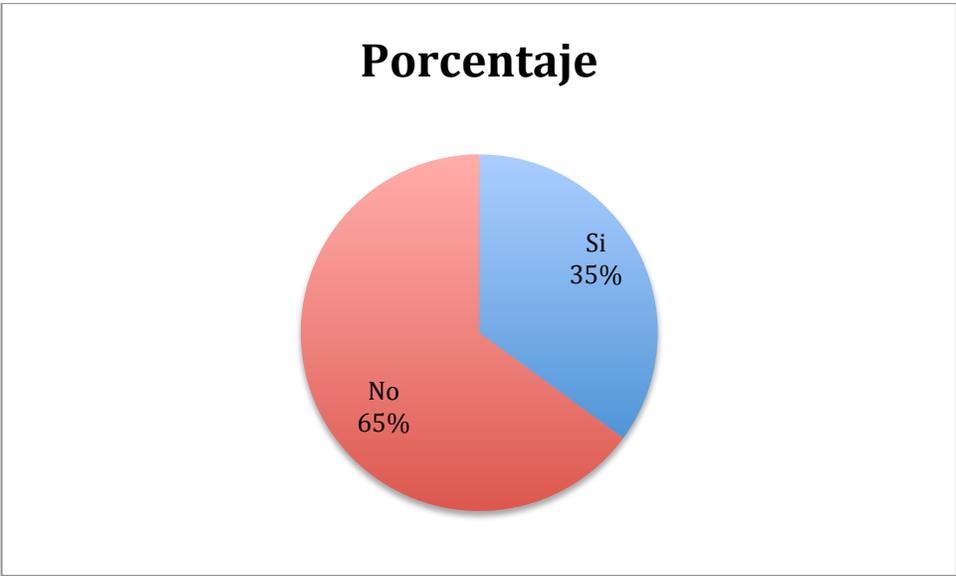


FIGURA 4.1 PORCENTAJE FALLAS ORGÁNICAS

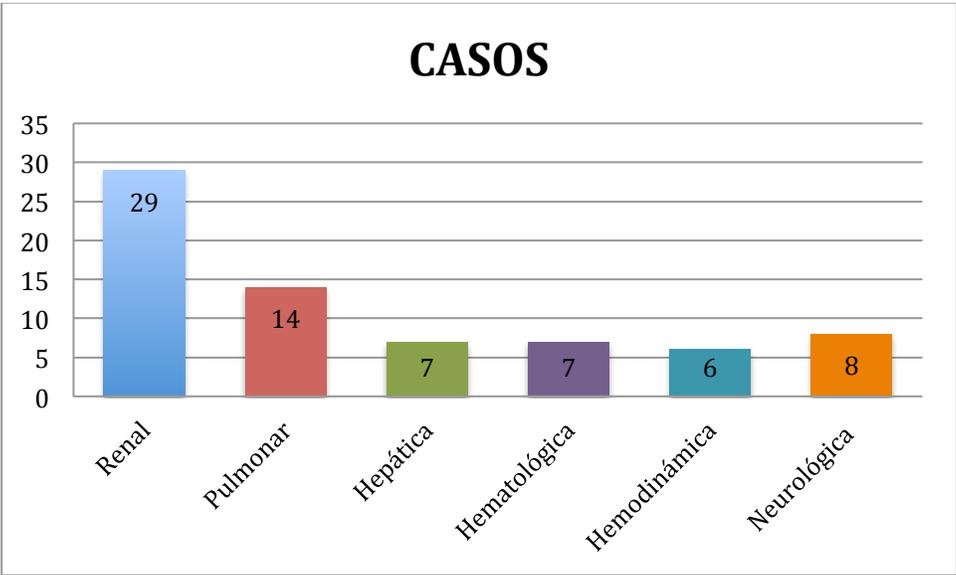


FIGURA 4.4 TOTAL DE FALLAS ORGANICAS

En cuanto al número de fallas detectadas en un solo paciente, 39 pacientes (25.3%) solo presentaron una falla orgánica, 13 pacientes (8.4%) presentaron dos fallas orgánicas, 2 pacientes (1.3%) presentaron tres fallas orgánicas, mostradas en la figura 5

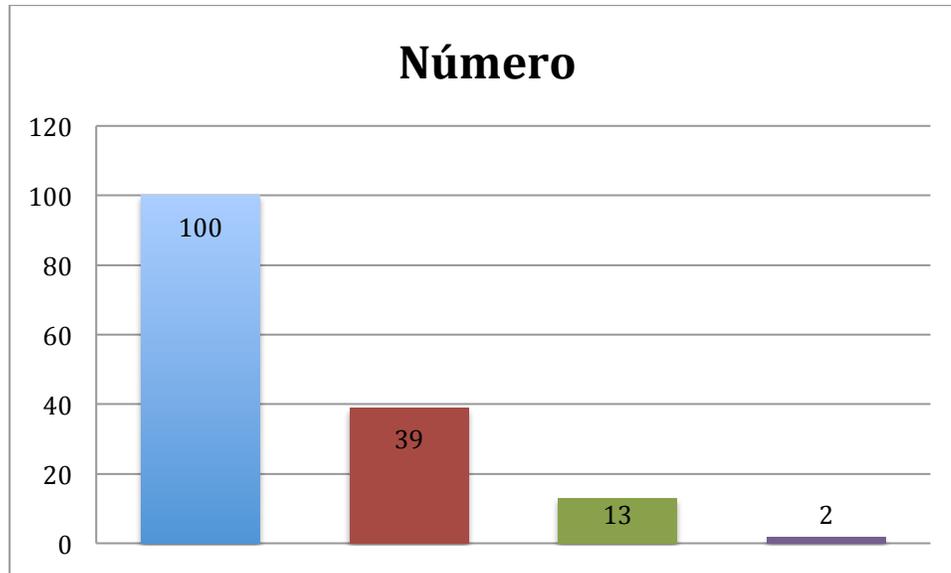


FIGURA 5 NÚMERO DE FALLAS ORGÁNICAS

Fallecieron 22 casos (14.3%) y sobrevivieron 132 (85.7%), como se muestra en la figura 6

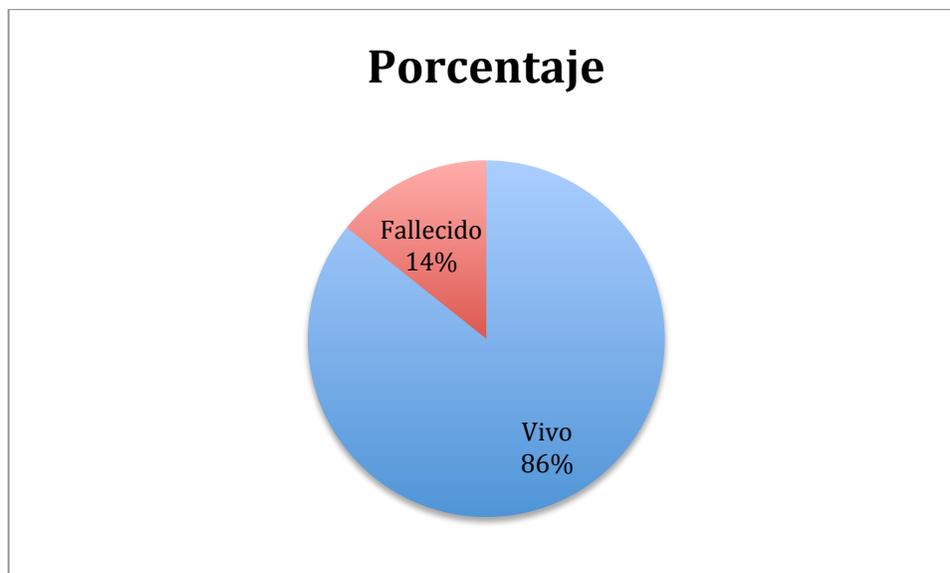


FIGURA 6 PORCENTAJE VIVO – FALLECIDO

En cuanto a las escalas de severidad evaluadas, se encontró una calificación de APACHE II promedio de 10.4 (DS 6.6), para un mínimo de 1 y un máximo de 37. Para la escala SOFA hubo una media de 3.5 (DS 2), con un valor mínimo de 1 y un máximo de 13. Y para la escala de severidad de MANNHEIM se encontró una media de 18.7 puntos (DS 6.59), con un puntaje mínimo de 4 y un puntaje máximo de 43; y para CONUT la media para la muestra fue de 5.3 (DS 3.5), con un mínimo de 0 y un máximo de 12 puntos.

El puntaje de los valores de HDL se situó con un valor medio de 37.6 mg, con una variación estándar de 16.1. En la figura 10 se presenta la distribución de los valores de HDL para la muestra, donde se aprecia una morfología no normal de la distribución.

Siendo así, sometimos los valores de nuestra variable dependiente (valores de HDL) a la prueba de Kolmogorov-Smirnov y a la prueba de Shapiro-Wilk, a pesar de tratarse de una muestra mayor a 50 casos, y como se observa en la tabla , que por la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de significación de Lilliefors, obtenemos un valor de p mayor de 0.05 (0.087), con lo que se asume la distribución normal de los datos de la muestra, demostrada en la tabla 1 y figura 7

TABLA 1 PRUEBA DE NORMALIDAD PARA LA VARIABLE DEPENDIENTE HDL

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Lipoproteínas de Alta Densidad	,067	154	,087	,968	154	,001

a. Corrección de significación de Lilliefors

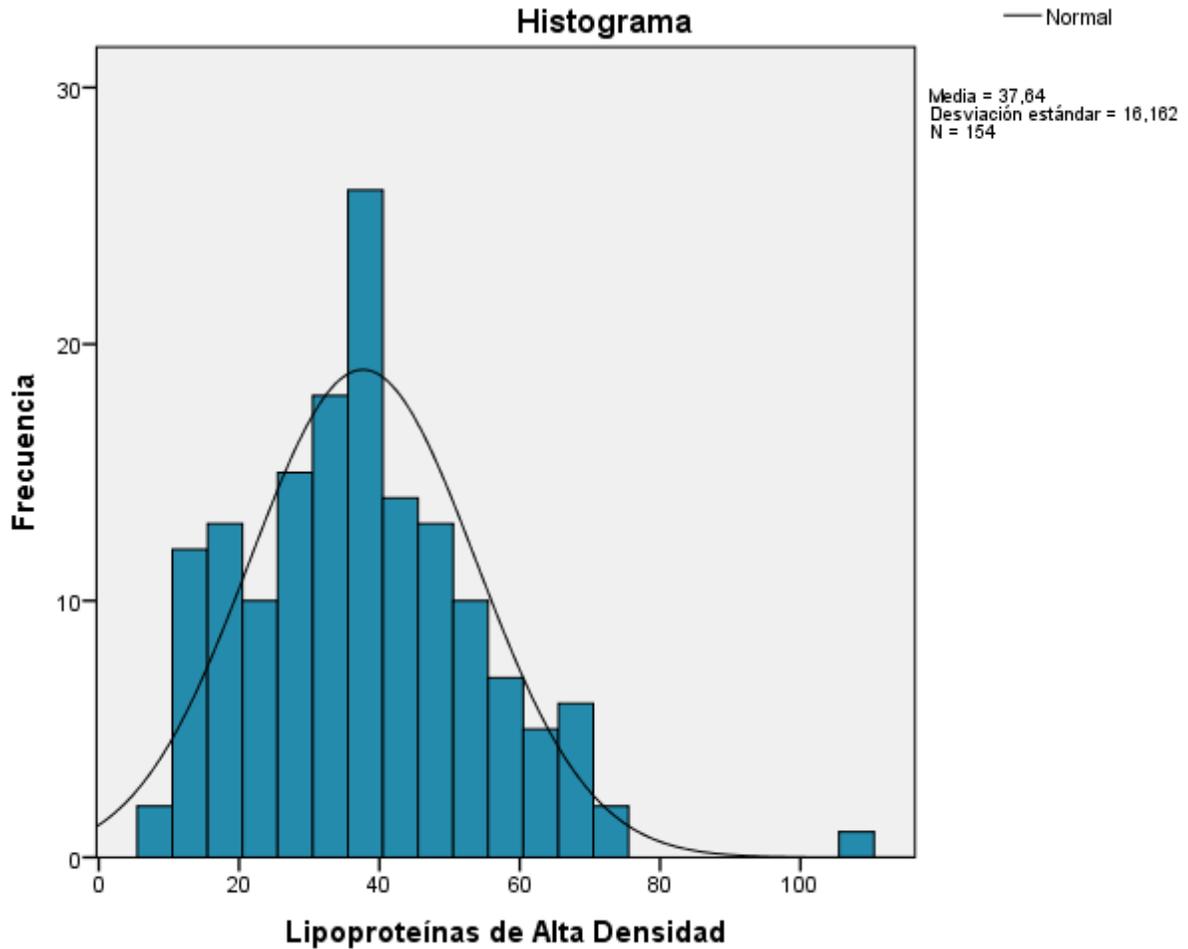


FIGURA 7 HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS PARA HDL

Con base en lo anterior se decidió emplear herramientas de la estadística paramétrica y manejar la muestra en grupos de severidad, para lo cual se categorizaron las variables en grupos.

Al categorizar en grupos de severidad, se dividió la muestra en casos leves por APACHE II aquellos con un valor menor a 14 y en severos a aquellos con un valor mayor a 15 puntos. Así se obtuvieron 120 casos leves (77.9%) y 33 casos severos

(21.4%); en un caso no se pudo determinar la severidad por APACHEII (0.6%), como se muestra en la figura 8

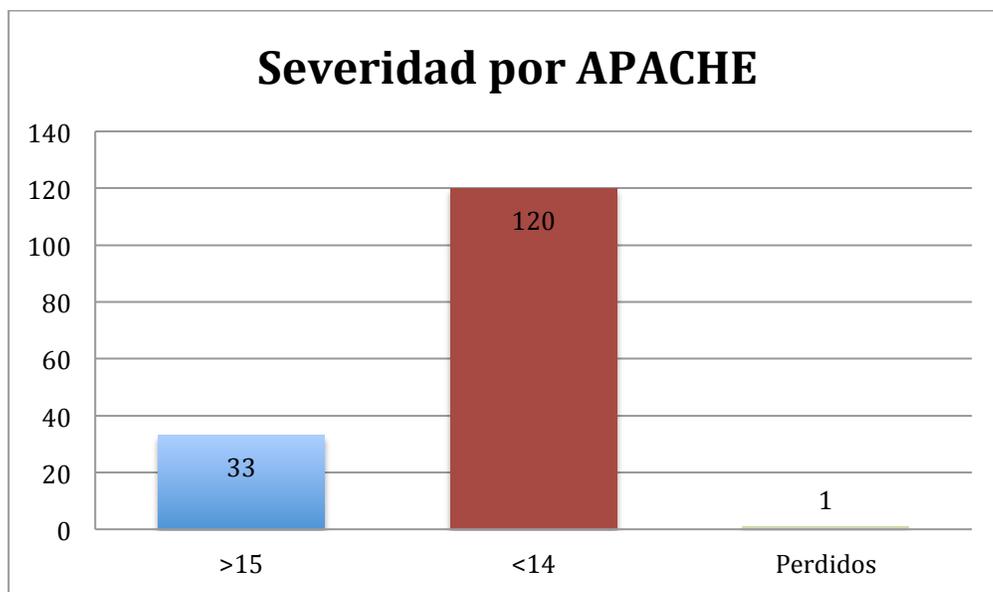


FIGURA 8.1 SEVERIDAD POR APACHE II

En cuanto a la severidad determinada de acuerdo a la escala SOFA, considerando como leves los casos con SOFA menor a 3 y severos aquellos con SOFA mayor a 4, encontramos 88 casos leves (57.1%%) y 63 casos severos (40.9%); en 3 casos no se pudo determinar la severidad por SOFA (1.9%) como se muestra en la figura 9

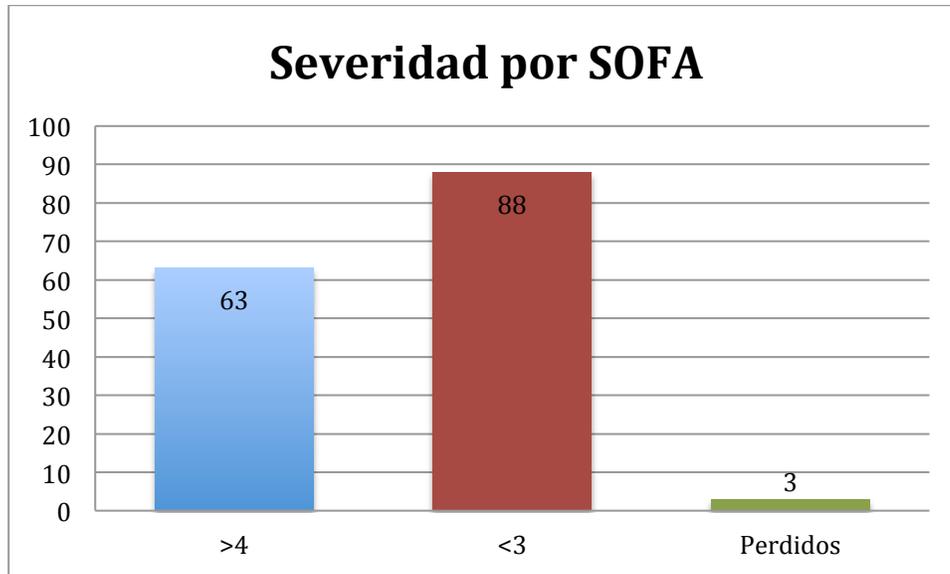


FIGURA 9 SEVERIDAD POR SOFA

Para el índice de MANNHEIM se consideró como caso leve aquel con un puntaje menor a 25 y como severo aquellos con puntaje superior a 26. Así, como se muestra en la figura 10 se encontraron 112 casos leves (72.7%) y 36 casos severos (23.4%); hubo 6 casos donde no se pudo determinar la severidad por IPM (3.9%).

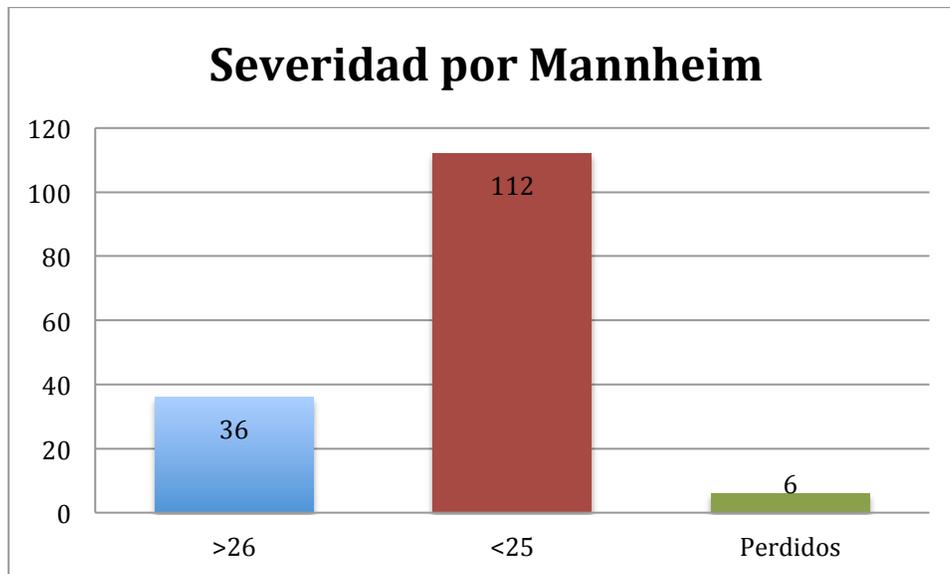


FIGURA 10 SEVERIDAD POR MANNHEIM

La severidad determinada por Conut se consideró como caso leve aquel con un puntaje menor a 5 y como severo aquellos con puntaje superior a 6. Así, se encontraron 86 casos leves (55.8%) y 62 casos severos (40.3%); en 6 casos no se pudo determinar la severidad por Conut (3.9%), como se muestra en la figura 11

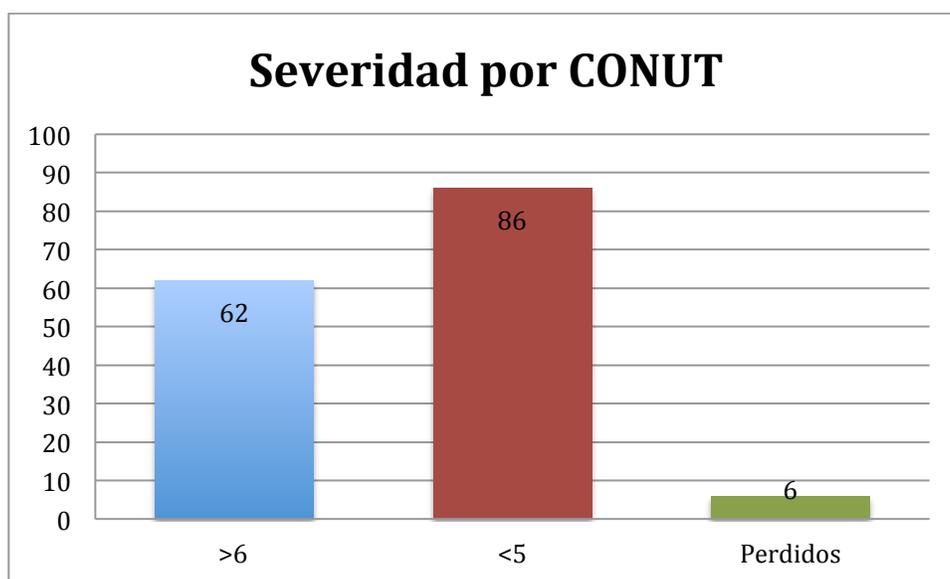


FIGURA 11 SEVERIDAD POR CONUT

Considerando un punto de corte de 30 mg para el nivel de HDL, como parámetro de severidad, se denominó casos con niveles bajos a aquellos con HDL menor a 29 mg, a los que se les consideró como severos; y casos con niveles altos a aquellos con HDL mayor a 30 mg, a los que se les etiquetó como leves; encontrando así que la muestra está constituida por 104 casos leves (67.5%) y 50 casos severos (32.5%), mostrado en la figura 12

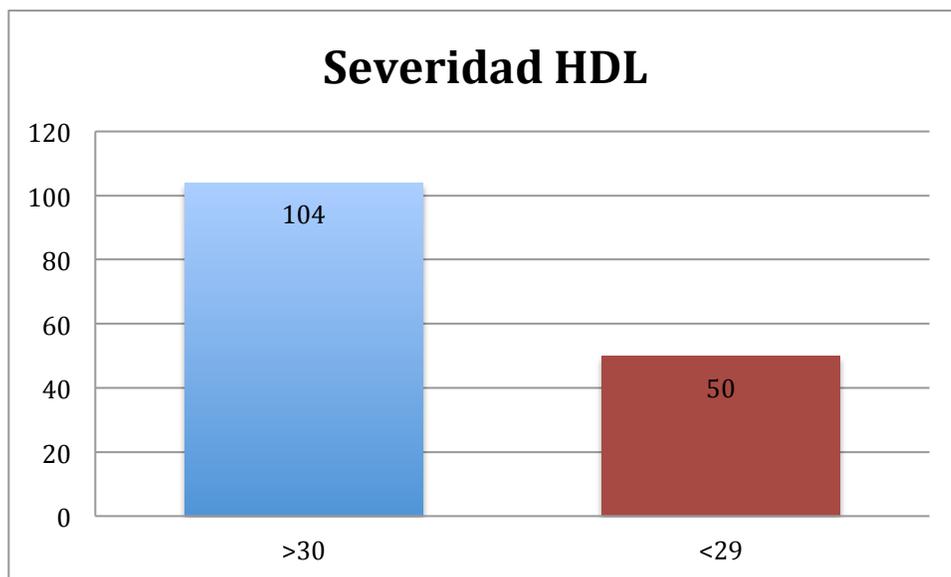
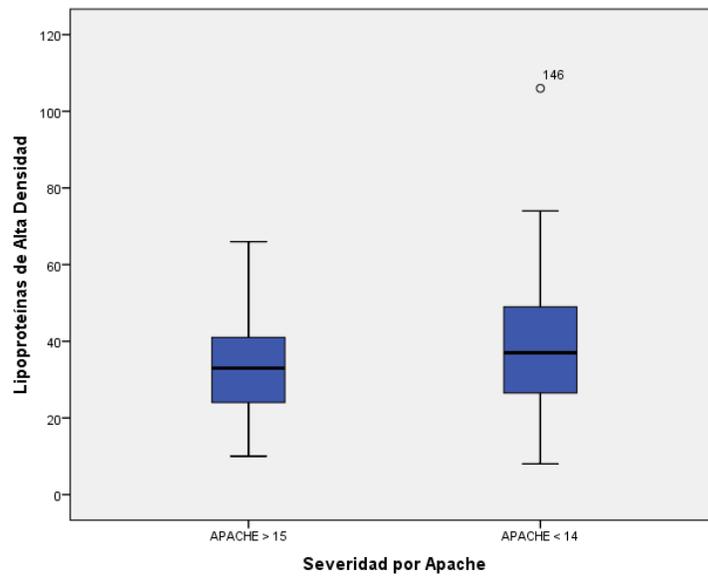


FIGURA 12 SEVERIDAD POR NIVEL DE HDL

Al relacionar el nivel de severidad determinado por APACHE II con el riesgo atribuido por el nivel de HDL se encontró que para los casos leves por APACHE II una HDL media de 38.84 (DS 16.4) y para los casos severos una HDL media de 33.24 (DS 14.6). Al aplicar, a esta diferencia obtenida, la prueba t de Student para muestras independientes como estadístico de prueba, se obtuvo un p valor de 0.079, que no es estadísticamente significativo

TABLA 2 Nivel de HDL para grupos de severidad por APACHE II

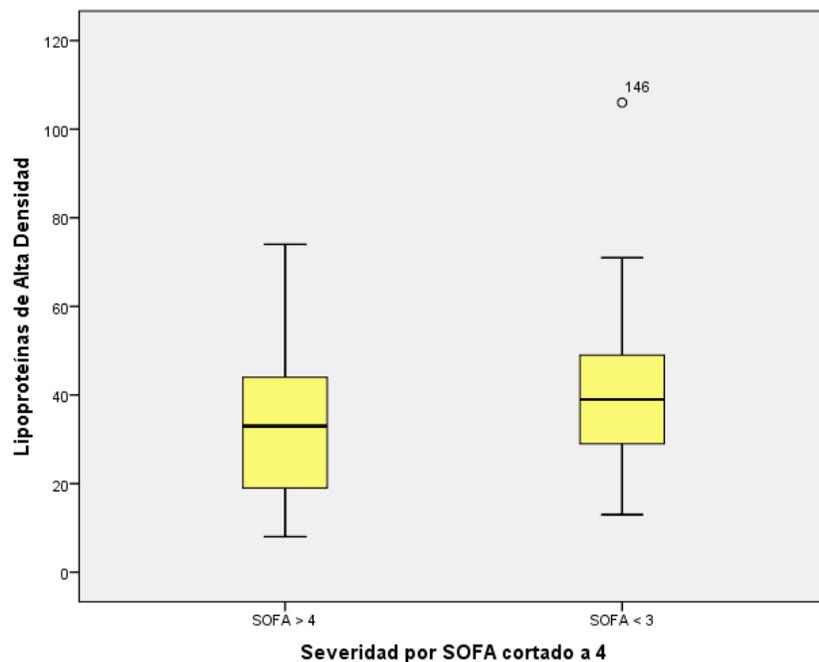
	Severidad por Apache	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Lipoproteínas de Alta Densidad	APACHE > 15	33	33,24	14,631	2,547
	APACHE < 14	120	38,84	16,476	1,504



En cuanto a la comparación de severidad determinada por SOFA con la severidad atribuida por el nivel de HDL se encontró que para los casos leves por SOFA una HDL media de 40.4 (DS 15.9) y para los casos severos una HDL media de 33.5 (DS 15.9), con un nivel medio de HDL mayor para los casos leves que para los severos. Al aplicar, a esta diferencia, la prueba t de Student se obtuvo un p valor de 0.01, que es estadísticamente significativo.

TABLA 3 Nivel de HDL para grupos de severidad por SOFA

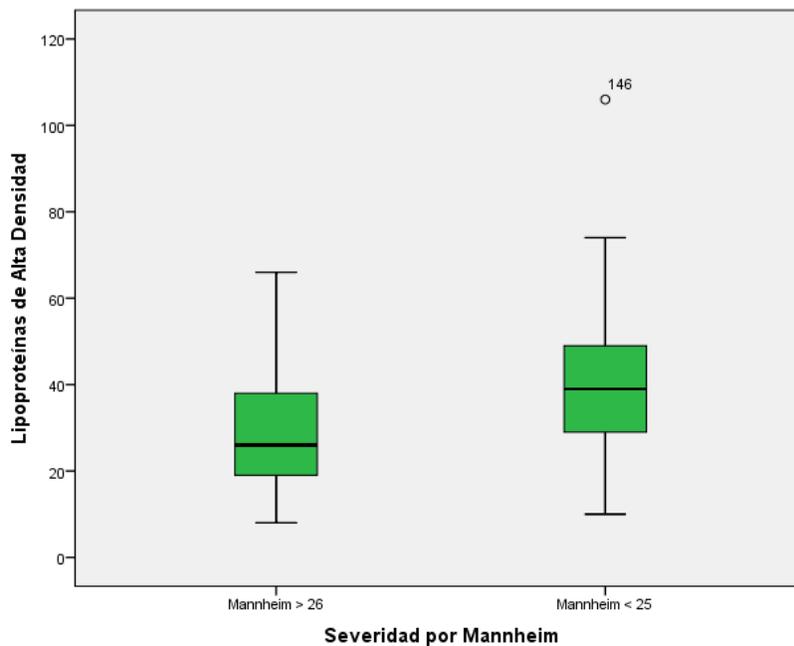
	Severidad por SOFA cortado a 4	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Lipoproteínas de Alta Densidad	SOFA > 4	63	33,57	15,989	2,014
	SOFA < 3	88	40,44	15,921	1,697



Al comparar los niveles de HDL para los grupos con base en la severidad establecida por Mannheim, se encontró que para los casos leves por Mannheim una HDL media de 39.7 (DS 16) y para los casos severos una HDL media de 29.9 (DS 15.2). Esta diferencia, sometida al estadístico de prueba arroja un p valor estadísticamente significativo de 0.001.

TABLA 4 Estadísticas de grupo Nivel de HDL para grupos de severidad por Mannheim

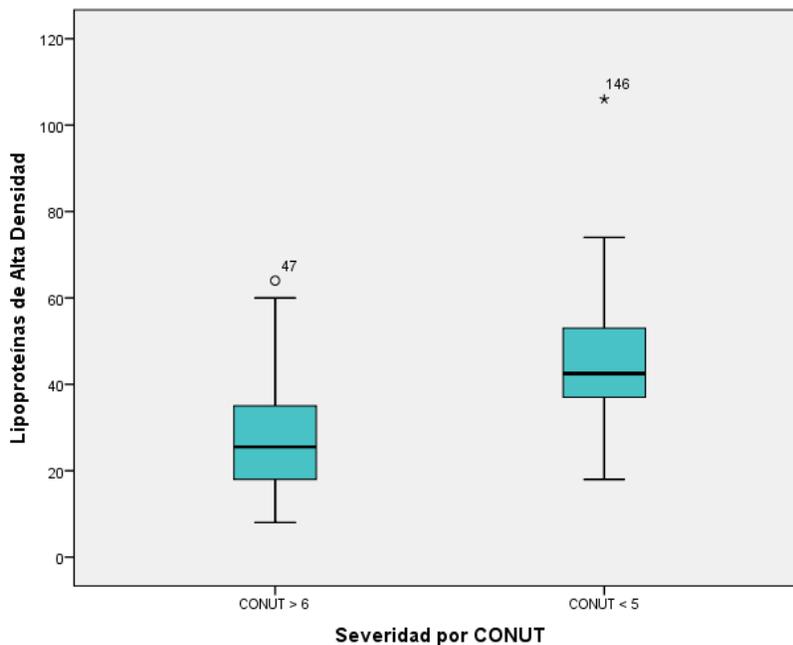
	Severidad por Mannheim	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Lipoproteínas de Alta Densidad	Mannheim > 26	36	29,92	15,281	2,547
	Mannheim < 25	112	39,79	16,081	1,519



Posteriormente al relacionar el nivel de severidad determinado por CONUT con el nivel de HDL se encontró que para los casos leves por CONUT una HDL promedio de 45.4 (DS 14.1) y para los casos severos, un valor promedio menor, con una HDL media de 27.2 (DS 12.8). Al aplicar, a esta diferencia, la prueba t de Student se obtuvo un p valor de 0.001, con significancia estadística.

TABLA 5 Estadísticas de Nivel de HDL para grupos de severidad por CONUT

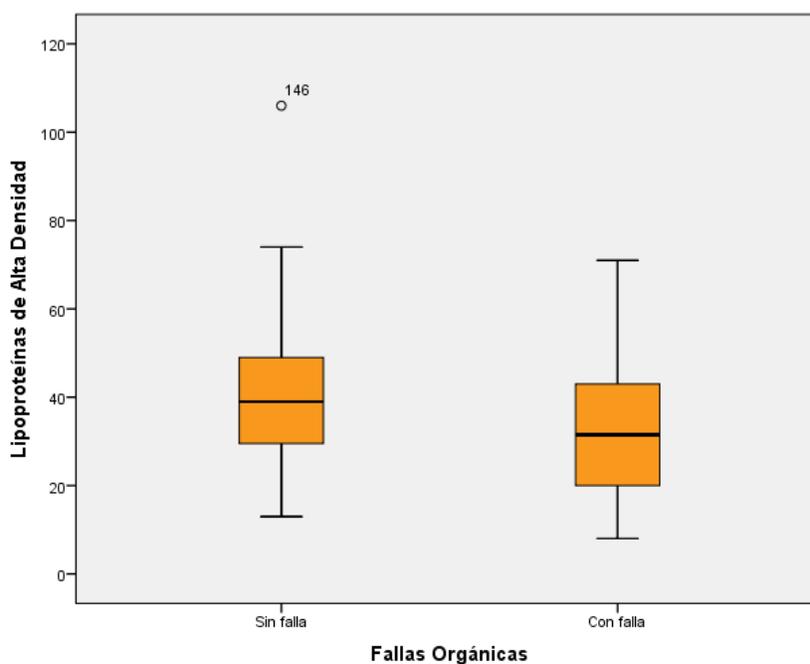
	Severidad por CONUT	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Lipoproteínas de Alta Densidad	CONUT > 6	62	27,21	12,828	1,629
	CONUT < 5	86	45,40	14,126	1,523



Al evaluar la severidad determinada por la aparición de falla orgánica con el riesgo atribuido por el nivel de HDL se encontró que para los casos leves, es decir aquellos sin fallas orgánicas, hubo una HDL media de 40.6 (DS 15.9) y para los casos severos, es decir, aquellos que desarrollaron fallas orgánicas, una HDL media de 32.1 (DS 15.1). Al aplicar, a esta diferencia obtenida, la prueba t de Student, se obtuvo un p valor de 0.001, estadísticamente significativo.

TABLA 6 Nivel de HDL para grupos de severidad por Fallas Orgánicas

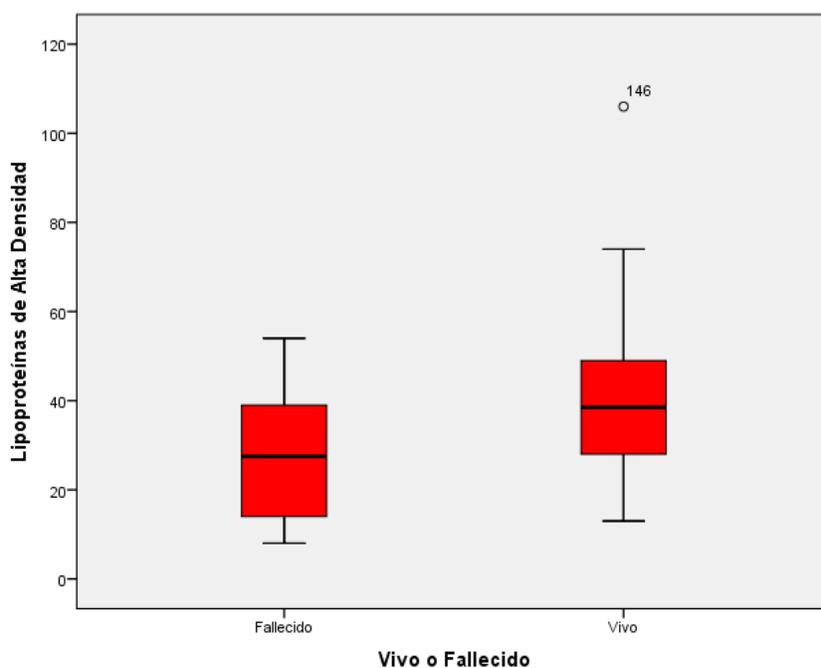
	Fallas Orgánicas	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Lipoproteínas de Alta Densidad	Con falla	54	32,13	15,126	2,058
	Sin falla	100	40,62	15,990	1,599



Al considerar a la mortalidad como parámetro de severidad y relacionarla con el nivel de HDL se encontró que para los casos sobrevivientes hubo una HDL media de 39.1 (DS 16) y para los casos fallecidos hubo un valor medio inferior, con una HDL media de 28.4 (DS 14.1). Con esta diferencia, la prueba t de Student para muestras independientes, arrojó un valor de p valor de 0.003, que es estadísticamente significativo.

TABLA 7 Nivel de HDL para grupos de severidad por Mortalidad

	Vivo o Fallecido	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Lipoproteínas de Alta Densidad	Vivo	132	39,17	16,008	1,393
	Fallecido	22	28,45	14,192	3,026



DISCUSIÓN:

El diagnóstico temprano de la falla orgánica impacta de manera positiva en la supervivencia del paciente, el reconocimiento de esta en etapas iniciales favorece el tratamiento oportuno de la misma.

La reseña más antigua que tenemos de sepsis asociada a heridas se remonta al papiro descubierto por Edwin Smith en 1862 en las afueras de Luxor, Egipto. Redactado cerca de 1600 a. C., este papiro parece ser la copia de otro manuscrito muy anterior que data del año 3000 a. C., por lo cual se lo considera el tratado de cirugía más antiguo que se conoce. En él se hace referencia a 48 casos de lesiones traumáticas entre heridas, fracturas y luxaciones en diversas partes del cuerpo explicando sus síntomas y signos así como su seguimiento, pronóstico y tratamiento.¹⁵

Uno de los pioneros en la investigación de los niveles de HDL fue Chien, quien en estudió 63 pacientes con sepsis de origen pulmonar quienes requirieron tratamiento en la unidad de cuidados intensivos encontrando que los que presentaban concentraciones mayores de 25 mg/dL tenían una supervivencia del 100%. Posteriormente se realizó una investigación para medir el valor predictivo de mortalidad, categorizando a los pacientes en dos grupos con un punto de corte de 20 mg/dL encontrando una sensibilidad de 92%, especificidad del 80% y valor predictivo positivo del 83% como predictor de mortalidad a 30 días¹⁶.

Contreras Duarte por su parte, en su artículo reporta que los niveles de colesterol HDL < 20 mg/dL son un criterio predictor independiente de mortalidad a 30 días, incluso superando el valor predictor de la evaluación APACHE II; así mismo comenta que niveles bajos de apo A-I constituyen un marcador independiente de mortalidad a 90 días con un riesgo relativo que supera los scores clínicos SOFA y MELD (model for end-stage liver disease) los cuales indican la gravedad de la enfermedad hepática crónica. Concluye que los niveles de colesterol HDL y de apo A-I se correlacionan con la reserva hepática y podrían ser usados como nuevos indicadores pronósticos en pacientes cirróticos ante eventuales complicaciones sépticas⁷. En nuestra investigación no encontramos correlación significativa con la escala de APACHE para la mortalidad, sin embargo si se encontró para la escala de SOFA, con una $p=0.01$, esto con una puntuación mayor a 4 puntos.

En su artículo K. Roveran encontró que pacientes con sepsis y niveles bajos de HDL (<33.06 mg/dL) tenían mayor riesgo de presentar insuficiencia renal aguda estadio KDIGO 2 o 3 relacionada al proceso séptico ($p<0.001$) con un riesgo relativo de 2.8 y un decremento a la larga (2 años) de la tasa de filtración glomerular ($p=0.018$) con un riesgo relativo de 5.45, comparado con pacientes con niveles mayores de HDL. Este nivel es comparado con otros factores asociados a falla orgánica en sepsis, como la hiperlactatemia mayor a >4mmol/L y puntuaciones altas en la escala de APACHE II.¹⁴ Esto concuerda con nuestra

investigación, donde el nivel de HDL por debajo de 32.1mg/dL se correlaciono con la presencia de falla orgánica ($p=0.001$). Así mismo encontramos que la falla orgánica mas frecuente es la insuficiencia renal, presente en el 19% de los casos, sin embargo no se encuentra categorizada en alguna etapa clínica de la KDIGO.

Faheem W realizó una cohorte de 29690 pacientes encontrando que niveles bajos de LDL, al contrario de lo que es aceptado que es factor protector para enfermedades cardiovasculares, esta asociada con un incremento en el riesgo de sepsis². Esto es cierto debido a que en el estado séptico, como ya se comentó anteriormente, hay un aumento en el consumo de las lipoproteínas, principalmente las HDL, sin embargo también gran parte de las LDL sirven para la eliminación de los LPS, por lo que se deberá de cambiar el panorama negativo en el cual esta lipoproteína se encuentra, si bien en enfermedades cardiovasculares confiere riesgo, en el paciente séptico los niveles bajos se correlacionan con un aumento en la morbimortalidad y no se deberá de buscar su disminución a menos que presenten antecedentes de enfermedades cardiovasculares.

Cristea realizó otro estudio con 200 pacientes con sepsis en el cual encuentra que niveles bajos de HDL ($<25\text{mg/dL}$) era un factor independiente asociado con la falla orgánica múltiple y aumento en la mortalidad a 28 días¹. Lekkou en su estudio de sepsis adquirida en la comunidad en 50 pacientes encontró que los niveles por encima de 25mg/dL se relacionaban con un decremento en la mortalidad de los pacientes a 7 días¹⁷.

Nosotros encontramos un aumento en la mortalidad con una puntuación menor a 28.45 ($p=0.003$), por lo que se deberán de diseñar nuevas terapias y de redirigir recursos para esta población de riesgo.

Tanaka estudió a 75 pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos, encontró que en pacientes sépticos, la severidad de la enfermedad, calculada por la escala SOFA estuvo asociada inversamente con los niveles de HDL ($p=0.0004$), así mismo encontró una correlación negativa con los días de estancia dentro de la unidad de cuidados intensivos ($p=0.03$) y finalmente, encontró un aumento en la mortalidad en pacientes con niveles por debajo de 7.72 mg/dL comparado con un SOFA > 6 puntos en los primeros 3 días ($p=0.03$), de la misma manera, en nuestro estudio hubo correlación con la escala de SOFA, sin embargo el punto de corte para la misma fue de 4, con resultado significativamente estadístico; nosotros no consideramos como variable los días de estancia dentro de la unidad de cuidados intensivos, lo cual al final se traduce en un aumento en los costos y aumento en la morbimortalidad, esto reviste importancia en la actualidad, donde se busca que la medicina sea costo-efectiva, motivo por el cual en la actualidad se encuentran investigaciones en fase 2 y 3 para promover el aumento de los niveles de HDL y apo A1.

En nuestro estudio es el primero en correlacionar los niveles de HDL con escalas pronósticas de morbilidad como lo son la de Conut y Mannheim. En la primer escala era de esperarse que los pacientes con riesgo de desnutrición tengan aumento en la morbimortalidad debido a que uno de los parámetros medidos es el

colesterol total el cual, como ya se describió previamente, tiene implicaciones en el proceso séptico y debido a la movilización hepática se encontrará el decremento, así mismo, en pacientes con falla orgánica, el hígado no podrá realizar adecuadamente esta función, también el aumento en el catabolismo y el ayuno prolongado afectan directamente al paciente y su pronóstico, por lo que la nutrición temprana, ya sea de manera enteral o parenteral, juega un papel importante en el tratamiento actual de la sepsis. La segunda escala, Mannheim, la cual evaluó la necesidad de reoperación de un paciente encontramos que existe una correlación inversa con un nivel de HDL por debajo de 29.9 mg/dL ($p=0.001$) lo cual traduce a un proceso séptico mayor que requiere mas intervenciones quirúrgicas, aumentando así el estado catabólico y por ende un aumento en la morbimortalidad, lo cual a su vez se encontró en el estudio que niveles bajos de HDL aumenta la mortalidad de los pacientes.

Cabe señalar que en nuestro estudio solo se enfocó a pacientes con sepsis abdominal, mientras que en la mayoría de los estudios revisados no se encontró una categorización selectiva para un proceso séptico abdominal, esto aunado a la heterogeneidad de la muestra hace que los valores varíen con los publicados, con diferentes puntos de corte para los niveles de HDL.

CONCLUSIÓN.

Los niveles de HDL se asocian de manera negativa con la morbilidad del paciente con un punto de corte de 30mg/dL en comparación con las escalas de severidad de SOFA, Mannheim y Conut, con un impacto en la mortalidad del paciente por lo que se acepta la hipótesis nula.

Así mismo al presentar niveles de HDL por debajo de 30 mg/dL se encuentra un riesgo aumentado de presentar una falla orgánica, con las implicaciones que esto conlleva en la sobrevida del mismo.

Se buscará en siguientes trabajos crear una escala de severidad más actual con los hallazgos encontrados en los parámetros bioquímicos y transoperatorios de pacientes analizados en el Hospital General de México.

Dentro de los problemas en esta investigación se encontró que no todos los pacientes contaban con los estudios de laboratorio completos, por lo que se sacaron pacientes del estudio para el análisis final de las escalas de severidad

Para este estudio no se encontró conflicto de interés.

ANEXO 1.

Valoración del grado de desnutrición en la herramienta CONUT				
Parametro	Grado de desnutrición			
	Normal	Leve	Moderada	Grave
Albúmina sérica (g/dL)	3.5-4.5	3-3.49	2.5-2.9	<2.5
Puntuación	0	2	4	6
Linfocitos totales	>1.600	1.200-1.599	800-1.200	<800
Puntuación	0	1	2	3
Colesterol (mg/dL)	>180	140-180	100-139	<100
Puntuación	0	1	2	3
Puntuación total del filtro	0-1	2-4	5-8	>8

ANEXO 2.

Índice de peritonitis de Mannheim	
Factor de riesgo	Valor si esta presente
Edad > 50 años	5
Sexo Femenino	5
Insuficiencia Orgánica	7
Cáncer	4
Duración de la peritonitis >24 horas	4
Sepsis de origen no colónico	4
Peritonitis generalizada difusa	4
Exudado claro	0
Citrino-purulento	6
Fecal	12

ANEXO 3.

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiratorio PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg) SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221-301	<300 142- 220	<200 67-141	<100 <67
Coagulación Plaquetas(10 ³ /mm ³)	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirrubina(mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	>12
Cardiovascular Hipotensión	No hipotensión	PAM<70	Dopamina ≤5 dobutamina(cualquiera)	Dopamina>5 norepinefrina ≤0.1	Dopamina>15 norepinefrina >0.1
SNC Escala de coma de Glasgow	15	13-14	10--12	6--9	<6
Renal Creatinina(mg/dL) flujo urinario (mL/d)	<1.2	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9 <500	>5-0 <200

RESULTADO	1--2	2--3	3--4	>12	>15
MORTALIDAD	Normal	8%	Falla orgánica	80%	90%

ANEXO 4.

Puntuación APACHE II

APS (A)	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura rectal (°C)	>40.9	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	20-31.9	<30
Presión arterial media (mmHg)	>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<50
Frecuencia cardiaca (lpm)	>179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	<40
Frecuencia respiratoria (rpm)	>49	35-49		25-34	12--24	10--11	6--9		<6
Oxigenación Si FiO2≥0.5 (AaDO2) Si FiO2≤0.5 (PaO2)	499	350-499	200-349		>200 <70	61-70		56-70	<56
pH arterial	>7.9	7.60-7.69		7.50-7.59	3.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Na plasmático (mmol/L)	>179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111
K plasmático (mmol/L)	>6.9	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3.0-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina (mg/dL)	>3.4	2.0-3-4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
hematocrito (%)	>59.9		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos (x1000)	>39.9		20-39.9	15-19-9	3-14.9		1-2.9		<1

Enfermedad Crónica (D)	
preoperatorio programado	2
Preoperatorio Urgente	5

Edad (C)	
≤44 años	0
45-54 años	2
55-64 años	3
66-74 años	5
≥75 años	6

Total de puntos: A+B+C+D

Escala de Coma de Glasgow (B)	
	15 puntos

Puntuación	0-4	5--9	10--14	15-19	20-24	25-29	30-34	>34
Mortalidad (%)	4	8	15	25	40	55	75	85

BIBLIOGRAFÍA.

1. Cirstea Mihai, Walley Keith R., Russell James A., Brunham Liam R., Genga Kelly R., Boyd John H., Decreased high density lipoprotein level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis, *Journal of Critical Care* (2016), doi: 10.1016/j.jcrc.2016.11.041
2. Guirgis et al. Cholesterol levels and long-term rates of community-acquired sepsis *Critical Care* (2016) 20:408
3. Walley K. Role of lipoproteins and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in endotoxin clearance in sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2016, 22:464 – 469
4. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Rhodes A et al. *Intensive Care Med.* (2017)
5. Tanaka et al. Low HDL levels in sepsis versus trauma patients in intensive care unit *Ann. Intensive Care* (2017) 7:6
6. Green P, Theilla M, Singer P. Lipid metabolism in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016, 19:111 – 115
7. Contreras S, Varas P, Awad F, Busso D, Rigotti A. Papel protector de las lipoproteínas de alta densidad en sepsis: aspectos básicos e implicancias clínicas. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31 (1): 34-43
8. Arnold von Eckardstein & Dimitris Kardassis. High Density Lipoproteins. From Biological Understanding to Clinical Exploitation. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Volume 224 Zurich. Switzerland

2015

9. Contantinou C et al. Advances in high-density lipoprotein physiology: surprises, overturns, and promises. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 310: E1–E14, 2016
10. Morin EE, Guo L, Schwendeman A and Li X-A (2015) HDL in sepsis – risk factor and therapeutic approach. *Front. Pharmacol.* 6:244. doi: 10.3389/fphar.2015.00244
11. Catapano A, Pirillo A, Bonacina F, Norata G. HDL in innate and adaptive immunity. *Cardiovascular Research* (2014) 103, 372–383
12. Zou et al. The delta high-density lipoprotein cholesterol ratio: a novel parameter for gram-negative sepsis. *SpringerPlus* (2016) 5:1044
13. Faheem W. Guirgis et al. Exploring the Predictive Ability of Dysfunctional High Density Lipoprotein for Adverse Outcomes in Emergency Department Patients with Sepsis – A Preliminary Investigation
14. K. Roveran Genga et al. Two-year follow-up of patients with septic shock presenting with low HDL: the effect upon acute kidney injury, death and estimated glomerular filtration rate. *Journal of Internal Medicine*, 2017, 281; 518–529
15. Hernández Botero Johan Sebastián. Historical recount and epistemological analysis of the sepsis derived from wounds and its surgical control. From the papyrus of Edwin Smith to the 'pus bonum et laudabile'. *Iatreia* 2009 Sep; 22(3): 292-300
16. Chien, J. Y., Jerng, J. S., Yu, C. J., and Yang, P. C. (2005). Low serum level of high- density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe

sepsis. Crit. Care Med. 33, 1688–1693. doi:
10.1097/01.CCM.0000171183.79525.6B

17. Lekkou A, Mouzaki A, Siagris D, et-al. Serum lipid profile, cytokine production, and clinical outcome in patients with severe sepsis. J Crit Care 2014; 29:723 – 727