



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD  
DE PETROLEOS MEXICANOS  
SERVICIO DE TERAPIA INTENSIVA**

***Dislipidemia como Marcador de Gravedad  
en el Paciente Críticamente Enfermo***

**TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO  
EN ESTADO CRÍTICO**

**P R E S E N T A:**

**Dr. Roberto Carvajal Ramos**

**ASESOR DE TESIS  
Dr. Raúl Carrillo Esper**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Dios, por permitirme llegar...**

**A mis Padres por alentarme a llegar...**

**A mi Maestro, el distinguido Dr. Raúl Carrillo Esper por su inagotable fuente de conocimiento, inquietud y sobre todo por su indiscutible calidad como docente y mas que nada como amigo...**

**Para mis adscritos de tarde y noche que han contribuido con su granito de arena para mi formación y por su amistad.**

**A mi familia, por ser una fuente de inspiración, amor y apoyo siempre, sé que esperan mucho de mi...**

**A mis compañeros por apoyarme en mis momentos difíciles, acompañarme en mis momentos de alegría y sobre todo por soportarme en mis momentos malos...Amigos!!**


**A el personal de la Terapia Intensiva, sin ellos no hubiera podido cursar estos dos años tan agradablemente...Han hecho de mi estancia toda una experiencia.**

**Para ti...**

**No hay palabras para agradecer todo lo bueno que han significado en mi vida...**

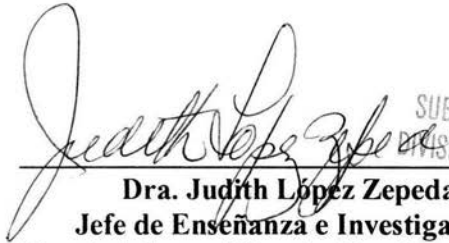
**GRACIAS**

**FIRMAS**



---

**Dr. Carlos Fernando Díaz Aranda**  
**Director General**  
**Hospital Central Sur de Alta Especialidad**  
**Petróleos Mexicanos**



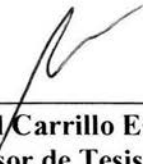
---

**Dra. Judith López Zepeda**  
**Jefe de Enseñanza e Investigación**  
**Hospital Central Sur de Alta Especialidad**  
**Petróleos Mexicanos**



---

**Dr. Raúl Carrillo Esper**  
**Jefe del Servicio de Terapia Intensiva**  
**Titular del Curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico**  
**Hospital Central Sur de Alta Especialidad**  
**Petróleos Mexicanos**



---

**Dr. Raúl Carrillo Esper**  
**Asesor de Tesis**



## INDICE

<b>Introducción.....</b>	<b>2</b>
<b>Material y Métodos.....</b>	<b>3</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>3</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>7</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>9</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>10</b>

# DISLIPIDEMIA COMO MARCADOR DE GRAVEDAD EN EL PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO

## INTRODUCCIÓN

Aunque las alteraciones en las proteínas reactantes de fase aguda han sido reconocidos desde hace mucho tiempo, también se presentan cambios mayores en la concentración, composición y el metabolismo de lípidos plasmáticos y lipoproteínas en varios tipos de enfermedades agudas (Trauma quirúrgico o accidental, infarto agudo del miocardio, durante episodios severos de sepsis o inflamación, choque hemorrágico o hipovolémico, etc.). Estas alteraciones son parte de la respuesta del huésped y son mediadas en gran parte por cambios en el medio hormonal y por citoquinas. Las lipoproteínas (Lp) plasmáticas están involucradas en el transporte de componentes lipídicos (triglicéridos, colesterol, fosfolípidos y vitaminas liposolubles) entre los diferentes órganos. Dependiendo de su tamaño algunas proteínas pueden cruzar el endotelio fácilmente y una fracción de su almacenaje está presente normalmente en el espacio de la íntima donde juegan un papel clave en el desarrollo (o resolución) de lesiones ateroscleróticas en las paredes arteriales. Además, las Lp plasmáticas pueden fijar y acarrear endotoxinas y recolectar especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, vía algunos compuestos (generalmente lípidos oxidados o lisofosfolípidos) pueden también llegar a ser un estímulo potente para inducir inflamación e inclusive apoptosis celular y/o necrosis. <sup>(1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12)</sup>

Los reportes de niveles de colesterol sérico bajos durante la enfermedad empezaron poco después de la introducción de un método confiable para la determinación de colesterol en 1926. Hoy es conocido que las concentraciones de lípidos y Lp disminuyen  $\geq 30\%$  en enfermos con una variedad de estados inflamatorios incluyendo el estado postoperatorio. Las Lp séricas pueden ser catalogadas como reactantes de fase aguda negativas siendo las citoquinas el enlace entre inflamación e hipolipidemia. La hipolipidemia puede tener consecuencias clínicas. Concentraciones bajas de lípidos y Lp fueron asociados con pobres pronósticos en varios estudios en pacientes ancianos y se correlacionaron con el desarrollo de infección. Un mecanismo por el cual la hipolipidemia puede influenciar la evolución clínica adversamente es la habilidad de los lípidos y Lp para fijar y neutralizar endotoxinas bacterianas (Lipopolisacárido, LPS). En sangre cuando el LPS se une a la proteína fijadora de LPS (PFLps) puede disparar la expresión de receptores CD14 en la superficie de las células liberando una variedad de citoquinas incluyendo factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ) e IL-6. En contraste, la unión de LPS con Lp disminuye substancialmente la liberación de citoquinas. El papel de las Lp y los lípidos como implicación pronóstica está siendo evaluado actualmente. En esta investigación se describe la relación entre los niveles de HDL colesterol (High Density Lipoprotein, Lipoproteína de Alta Densidad), Colesterol y Triglicéridos con índices de gravedad y disfunción orgánica múltiple en un grupo de 124 pacientes internados en la Unidad de Terapia Intensiva. <sup>(13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29)</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

*Pacientes y Recolección de Muestras.* Se incluyeron a 124 pacientes con una variedad de diagnósticos (Post-operados neuroquirúrgicos, pacientes con sepsis severa, choque séptico, choque hemorrágico, choque hipovolémico, etc.) entre los meses de Diciembre de 2003 a Julio de 2004 que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos en la Cd. de México. Los pacientes se dividieron en dos grupos, un grupo control (n=92) y el grupo de estudio (n=32). En el grupo control se incluyeron pacientes sin sepsis y sin choque, así como pacientes post-operados internados solo para monitorización en el período post-operatorio. En el grupo de estudio se incluyeron pacientes sépticos y con choque hipovolémico, hemorrágico o vasodilatado por diferentes motivos. A todos los pacientes se les determinó HDL, colesterol y triglicéridos además de los laboratorios normales de rutina, así como determinación de puntuaciones de APACHE II y SOFA.

*Recolección de Datos Clínicos.* Se determinó la severidad de la enfermedad con el sistema de clasificación APACHE II (Acute Physiologic And Chronic Health Evaluation, evaluación fisiológica aguda y del estado crónico de la enfermedad). La disfunción orgánica fue evaluada mediante la escala de SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment, evaluación de falla orgánica múltiple relacionada a sepsis). La determinación de los índices fue durante toda su estancia en la unidad de terapia, y se tomaron los mas altos para cada paciente con sus niveles de HDL, colesterol y triglicéridos correspondientes.

*Estadística.* Los datos fueron analizados en el sistema de hoja de cálculo Excel de Microsoft y con el programa de estadística SPSS II versión 12. Se utilizó t “pareada” y correlación, así como análisis de multivarianza para determinar la significancia.

## RESULTADOS

Se estudiaron a 124 enfermos divididos en un grupo control (n=92) y un grupo problema (n=32). En el grupo global de enfermos la distribución por sexo fue femenino con 52.4% (65 casos) y masculino con 47.6% (59); con una media de 56 años de edad, un mínimo de 16 y un máximo de 95 años. El análisis descriptivo por grupo control, presentó una media de 55 años de edad, con un mínimo de 16 y un máximo de 95 años; con una distribución por sexo femenino de 55.4% (51) y en el masculino de 44.6% (41). El análisis descriptivo por grupo problema, presentó una media de 59 años de edad, con un mínimo de 22 y un máximo de 86 años; con una distribución por sexo de 43.8% femenino (14) y en el masculino de 56.3% (18). Los valores generales en el grupo de estudio correspondientes a niveles de HDL, colesterol y triglicéridos y los puntajes de APACHE II y SOFA se muestran en la Tabla 1.

Variable	Promedio	Mínimo	Máximo
HDL	30.76	4	78
Colesterol	139.72	21	338
Triglicéridos	140.99	32	433
APACHE	7.94	0	34
SOFA	3.36	0	14

Tabla 1. Análisis descriptivo de las variables en el grupo completo.

Los resultados de media, rangos y desviación estándar de los niveles de HDL, colesterol, triglicéridos y de las clasificaciones APACHE y SOFA en el grupo control se muestran en la Tabla 2. Los resultados de media, rangos y desviación estándar de los niveles de HDL, colesterol, triglicéridos y de las clasificaciones APACHE y SOFA, se muestran en la Tabla 3.

Variable	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
HDL	37.47	12.91	10	78
Colesterol	161.43	52.01	55	338
Triglicéridos	151.51	72.37	35	433
APACHE	4.55	3.76	0	22
SOFA	1.65	1.69	0	8

Tabla 2. Análisis descriptivo de las variables en el grupo Control.

Variable	Promedio	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
HDL	11.48	5.45	4	21
Colesterol	77.28	40.34	21	191
Triglicéridos	110.75	63.25	32	258
APACHE	17.66	6.71	6	34
SOFA	8.28	3.45	2	14

Tabla 3. Análisis descriptivo del grupo Problema.

En el análisis multivariado en la búsqueda de relación entre niveles de HDL, colesterol y triglicéridos con las escalas de APACHE II y SOFA se obtuvieron los siguientes resultados con la aplicación de “t” pareada y correlación en ambos grupos encontrando lo siguiente: (Tabla 4)



GRUPO	Clasificación	Variables	Valor "t"	IC 95%		Valor de "p"
				Min	Max	
Problema	APACHE	HDL	-3.962	-9.35	-2.99	.000
		Colesterol	7.812	44.06	75.19	.000
		Triglicéridos	8.035	69.46	116.72	.000
	SOFA	HDL	2.715	.80	5.61	.011
		Colesterol	9.344	53.94	84.06	.000
		Triglicéridos	9.032	79.33	125.61	.000
Control	APACHE	HDL	24.270	30.22	35.61	.000
		Colesterol	28.172	145.82	167.94	.000
		Triglicéridos	19.181	131.74	162.18	.000
	SOFA	HDL	26.800	33.16	38047	.000
		Colesterol	29.170	148.90	170.66	.000
		Triglicéridos	19.754	134.79	164.93	.000

Tabla 4. Relación de variables en ambos grupos.

El análisis aplicado a todo el grupo arrojó los siguientes resultados: (Tabla 5)

GRUPO	Clasificación	Variables	Valor "t"	IC 95%		Valor de "p"
				Min	Max	
Total de la muestra (control y problema)	APACHE	HDL	12.123	19.10	26.56	.000
		Colesterol	22.107	119.98	143.58	.000
		Triglicéridos	19.733	119.71	146.40	.000
	SOFA	HDL	16.594	24.13	30.67	.000
		Colesterol	23.792	125.01	147.70	.000
		Triglicéridos	20.877	124.58	150.68	.000

Tabla 5: Resultado de los análisis estadísticos aplicados a el grupo global.

En cada grupo de estudio se aplicaron los mismos análisis estadísticos para cada variable con los siguientes resultados: (Tabla 6)

Grupo	Variables	Valor "t"	IC 95%		Valor de "p"
			Min	Max	
Problema	HDL	11.927	9.52	13.45	.000
	Colesterol	10.838	62.74	91.82	.000
	Triglicéridos	9.905	87.95	133.55	.000
	Apache II	14.877	15.24	20.08	.000
	SOFA	13.588	7.04	9.52	.000
Control	HDL	27.836	34.80	40.14	.000
	Colesterol	29.773	150.66	172.21	.000
	Triglicéridos	20.080	136.52	166.50	.000
	Apache II	11.617	3.78	5.33	.000
	SOFA	9.396	1.30	2.00	.000

Tabla 6. Resultados de los análisis estadísticos para cada variable por separado en cada uno de los grupos.

Los pacientes en el grupo problema cursaron con niveles mas bajos de HDL, colesterol y triglicéridos y con puntuaciones mas altas de APACHE II y SOFA, al contrario de lo que sucedió con el grupo control en donde se obtuvieron niveles normales o discretamente bajos de HDL, colesterol y triglicéridos con puntuaciones mas bajas de APACHE II y SOFA. (Tabla 7)

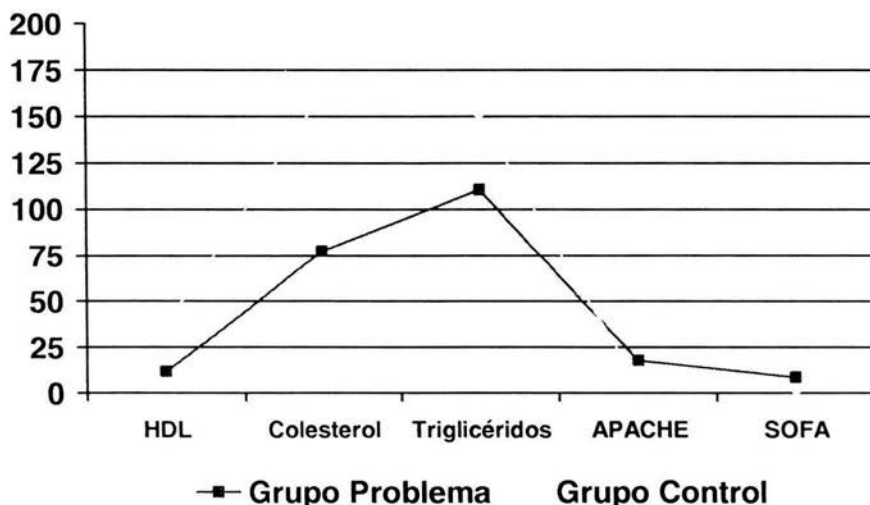


Tabla 7. Comparativo de medias entre el grupo control y el grupo problema.

La mortalidad global en el total de la muestra fue del 11.2% (124/14), en el grupo control fue del 5.4% (92/5) y en el grupo problema fue del 28.1% (32/9). Los pacientes con HDL < 10 cursaron con la mayor mortalidad (66.6% de la mortalidad del grupo problema y 42% de la mortalidad global).

En el grupo control los diagnósticos más comunes fueron: Post-operados de Sistema Nervioso Central (Incluyendo embolización de malformaciones arteriovenosas y aneurismas): 38, post-operados de cirugía abdominal: 9, post-operados de cirugía torácica: 8, enfermedades cardiovasculares y metabólicas: 8, post-operados de cirugía de cabeza y cuello: 6, post-operados de trasplante renal: 4, post-operados de columna: 4, neumonía: 4, post-operados de cirugía vascular: 3, post-operados de cirugía reconstructiva: 2, enfermedades obstétricas: 2, trombosis venosa profunda y pulmonar, politrauma, pancreatitis y quemaduras: 1 cada uno. En el grupo problema los diagnósticos fueron los siguientes: Sepsis grave: 19, estado de choque (hemorrágico, hipovolémico o cardiogénico): 8 y choque séptico: 5.

## DISCUSION

Se observó que los niveles de hipolipidemia se correlacionaron con puntajes mas altos de APACHE II y SOFA en el grupo problema, con la consideración que los niveles de HDL menores de 10 mg/dl son predictores de una mayor mortalidad.

La homeostasis de las lipoproteínas (Lp) está profundamente afectada por la exposición a lipopolisacárido (LPS), tumores malignos, cirugía, choque, estados inflamatorios, trauma, etc. En general estos estímulos causan una disminución del colesterol total y especialmente de las concentraciones de HDL. Dependiendo de las especies involucradas, las concentraciones totales de triglicéridos aumentan o disminuyen en las fases tempranas de infección. Todas las Lp, incluyendo la VLDL, LDL y HDL juegan un papel substancial en la inmunidad innata atenuando la respuesta del huésped. De esta manera, los cambios en la homeostasis de los lípidos están asociados con mortalidad en modelos animales y en pacientes críticamente enfermos. En estudios de Johannes y colaboradores se ha reportado que todas las lipoproteínas tienen la capacidad de fijar LPS bacteriano y ácido lipoteicoico a concentraciones que exceden por mucho los niveles circulantes en sepsis grave. Por otra parte se observó que HDL tiene la capacidad más alta para fijar LPS que el resto de las lipoproteínas. <sup>(30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38)</sup>

La transferencia del LPS bacteriano hacia la Lp es facilitada por proteínas de transferencia lipídica específicas, que incluyen PFLps, proteína de transferencia de colesteryl-ester, proteína de transferencia de fosfolípidos y proteína incrementadora de permeabilidad bacteriana. De estas proteínas la PFLps es de importancia crítica para la interacción de la endotoxina con varios sistemas inmunes del huésped. La PFLps monomeriza las micelas de LPS derramadas por la bacteria y presenta el LPS a CD14 de membrana y CD14 solubles, además transfiere al LPS a la HDL, que es considerada como una vía de recolección. <sup>(39, 40, 41, 42, 43, 44, 45)</sup>

En condiciones normales las partículas de HDL juegan un papel capital en el transporte en reversa de colesterol de los tejidos periféricos (incluyendo células espumosas en la pared arterial) hacia el hígado. Esto implica en gran manera el flujo de colesterol celular a HDL nativo (pre $\beta$ ) vía el cassette transportador A1 fijador de trifosfato de adenosina, la esterificación por la colesterol lecitina acetiltransferasa con transferencia de esteres colesteryl hacia el centro hidrofóbico y la fijación de HDL al recolector B1 con transferencia selectiva de colesteryl esteres a los hepatocitos y a los tejidos esteroideogénicos. Aparte de esta vía, la cual involucra interacción con apolipoproteína A1 (ApoA1) en cada paso, otra proporción de colesteryl esteres es transferida de VLDL (y LDL) – un mecanismo mediado por proteína de transferencia de colesteryl esteres – y es removida por endocitosis por Lp que contienen apolipoproteína B1 (ApoB1). Algunas partículas de colesterol libres se pueden mover de la membrana celular a la superficie de las HDL por difusión pasiva y las HDL pueden ser captadas por endocitosis por el hepatocito. La proteína de transferencia de fosfolípidos, que está asociada en parte a las HDL, aumenta también el transporte en reversa del colesterol mediando la transferencia de fosfolípidos (y algo de colesterol) entre las Lp ricas en triglicéridos y HDL, es decir, entre la hidrólisis de triglicéridos, que lleva a material de superficie redundante. La lipasa hepática actúa intra y extracelularmente para remover triglicéridos, fosfolípidos y colesteryl esteres y realiza retroconversión de HDL2 grandes a HDL3 pequeñas (y más activas).<sup>(46, 47, 48, 49, 50)</sup>

Además de su papel clave en el transporte en reversa del colesterol, las partículas de HDL tiene varias funciones importantes, por ejemplo, la protección de LDL contra el daño peroxidativo vía su contenido de paraoxonasa y glutatión peroxidasa reducida selenio-dependiente. Las partículas de HDL también tienen la habilidad de recolectar radicales libres, acarriar PFLps y estabilizar a la prostaciclina.<sup>(50)</sup>

Como se mencionó anteriormente varias condiciones agudas están asociadas con disminución marcada de HDL y ApoA1, pero además con alteraciones capitales tanto en la composición de la proteína como del lípido de la HDL. Los cambios mas impresionantes en el patrón protéico de la HDL son una elevación abrupta del amiloide sérico A (ASA), de Apo J y de sPLA2 (fosfolipasa secretora A2) junto con una disminución de Apo A1, paraoxonasa, de colesterol lecitina acetyl ytransferasa (LCAT) y de la proteína de transferencia de fosfolípidos; el contenido de Apo AII está esencialmente sin cambios.<sup>(51)</sup>

Estas alteraciones modifican sustancialmente el metabolismo y las funciones de la HDL. El ASA es un reactante de fase aguda expresado en el hígado, macrófagos, células endoteliales y está asociada también con la formación de fibrilas amiloides. En situaciones agudas el ASA plasmático se eleva de 100-1000 veces y está asociado esencialmente con HDL, donde llega a ser la principal apolipoproteína (representando mas del 90% de contenido de apoproteína en HDL), es decir, reemplazando a la Apo A1. Se ha sugerido que estos cambios en el patrón de apoproteínas de la HDL pueden aumentar el catabolismo de HDL, impedir el transporte en reversa de colesterol y puede desviar a las partículas de HDL hacia las células inmunes y tejidos en cicatrización donde pueden actuar como abastecimiento de colesterol y fosfolípidos.

Esto puede invertir el flujo de colesterol entre macrófagos y HDL y resultar en una mayor captación por los macrófagos. Diferentes isotipos han sido identificados para el ASA y su papel exacto en el metabolismo de las HDL permanece aún como un asunto controversial. La capacidad de la HDL para promover el eflujo celular de colesterol está disminuida por la proteína de transferencia de fosfolípido baja y los altos niveles de sPLA2, ambos reducen el contenido de fosfolípido en la HDL. La baja actividad de LCAT y la proteína de transferencia de colesteril ester reducen el gradiente de colesterol libre en HDL impidiendo la formación de esteres de colesterol y su transferencia a lipoproteínas Apo B . El papel de Apo J in vivo permanece especulativo. (52, 53, 54, 55, 56, 57)

Las partículas de HDL de fase aguda con bajos niveles de paraoxonasa han perdido su efecto protector contra la oxidación de LDL y la formación de fosfolípidos oxidados de LDL inflamatorios. La sPLA2 puede liberar ácidos libres oxidados y sus derivados e incrementar la producción de lisofosfolípidos. Las partículas HDL de fase aguda contienen 25% menos lípidos totales por miligramo de proteína. Las alteraciones de la composición de los lípidos de la HDL resultan de la modificación de apoproteínas y enzimas descritas anteriormente. Esto consiste en una mayor proporción de colesteroles libres contra colesteroles esterificados y un contenido mayor de ácidos grasos libres y lisofosfolípidos así como de triglicéridos. (58)

En general, estas alteraciones parecen convertir a las HDL normalmente anti-aterogénicas y anti-inflamatorias en partículas pro-aterogénicas y pro-inflamatorias.

## CONCLUSIONES

En esta investigación se reproducen los resultados descritos por diferentes autores en la literatura mundial. La dislipidemia (hipolipidemia) en el paciente críticamente enfermo es un factor de severidad y mortalidad. Los niveles de HDL menores de 10 mg/dl son un punto de corte claro que nos indican un estado de mayor gravedad y una mayor probabilidad de muerte.

En futuros trabajos se recomienda la realización de una metodología mas completa con un diseño de casos y controles para llevar a cabo la búsqueda de medidas de asociación entre los resultados de los estudios y la gravedad del paciente en base a las clasificaciones mencionadas en este trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340:448-454.
2. Lindh A, Lindholm M, Holmquist L, Carlson LA. Time course for the changes of serum lipoproteins and apolipoprotein T concentrations after major surgical trauma in man. *J Parenter Enteral Nutr* 1986; 10:265-273.
3. Alvarez C, Ramos A. Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection. *Clin Chem* 1986; 32:142-145.
4. Akerlund B, Carlson LA, Jarstrand C. Dyslipoproteinemia in patients with several bacterial infections. *Scand J Infect Dis* 1986; 18:539-545.
5. Rosenson RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:933-940.
6. Gui D, Spada PL, De Gaetano A, et al. Hypocholesterolemia and risk of death in the critically ill surgical patient. *Intensive Care Med* 1996; 22:790-794.
7. Elliot DC, Wiles CE. Low lipid concentration in critically illness: hypocholesterolemia among trauma patients (letter). *Crit Care Med* 1997; 25:1437-1439.
8. Akgün S, Ertel NH, Mosenthal H, et al. Postsurgical reduction of serum lipoproteins: interleukin-6 and the acute phase response. *J Lab Clin Med* 1998; 131:103-108.
9. Fraunberger P, Schaefer S, Werdan K, et al. Reduction of circulating cholesterol and apolipoprotein levels during sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:357-362.
10. Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5:207-215.
11. Fraunberger P, Pilz G, Cremer P, et al. Association of serum tumor necrosis factor levels with decrease of cholesterol during septic shock. *Shock* 1998; 10:359-363.
12. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1983; 52:223-261.
13. Thannhauser SJ, Schaber H. Über die beziehungen des gleichgewichtes cholesterin und cholesterinester im blut und serum zur leberfunktion. *Klinische Wochenschrift* 1926; 7:252-253.

14. Alvarez C, Ramos A. Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection. *Clin Chem* 1986; 32:142-145.
15. Budd D, Ginsberg H. Hypocholesterolemia and acute myelogenous leukemia. Association between disease activity and plasma low-density lipoprotein cholesterol concentrations. *Cancer* 1986; 58:1361-1365.
16. Akgün S, Ertel NH, Mosenthal H, et al. Postsurgical reduction of serum lipoproteins: interleukin-6 and the acute phase response. *J Lab Clin Med* 1998; 131:103-108.
17. Verdery RB, Goldberg AP. Hypocholesterolemia as a predictor of death: A prospective study of 224 nursing home residents. *J Gerontology* 1991; 46:M84-M90.
18. Noel MA, Smith TK, Ettinger WH. Characteristics and outcomes of hospitalized older patients who develop hypocholesterolemia. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39:455-461.
19. Iribarren C, Jacobs DR Jr, Sidney S, et al. Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of infectious diseases. *Epidemiol Infect* 1998; 121:335-347.
20. Freudenberg MA, Bog-Hansen TC, Back U, et al. Interaction of lipopolysaccharides with plasma high-density lipoprotein in rats. *Infect Immun* 1980; 28:373-380.
21. Ulevitch RJ, Johnston AR, Weinstein DB. New function for high density lipoproteins. Isolation and characterization of a bacterial lipopolysaccharide-high density lipoprotein complex formed in rabbit plasma. *J Clin Invest* 1981; 67:827-837.
22. Harris HW, Grunfeld C, Feingold KR, et al. Chylomicrons alter the fate of endotoxin, decreasing tumor necrosis factor release and preventing death. *J Clin Invest* 1993; 91:1028-1034.
23. Gallay P, Heumann D, Le Roy D, et al. Lipopolysaccharide-binding protein as a major plasma protein responsible for endotoxemic shock. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:9935-9938.
24. Tobias PS, Soldau K, Ulevitch RJ. Identification of a lipid A binding site in the acute phase reactant lipopolysaccharide binding protein. *J Biol Chem* 1989; 264:10867-10871.
25. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, et al. CD14 a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990; 249:1431-1433.

26. Schumann RR, Leong SR, Flaggs GW, et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* 1990; 249:1429-1431.
27. Mathison JC, Wolfson E, Ulevitch RJ. Participation of tumor necrosis factor in the mediation of Gram negative bacterial lipopolysaccharide-induced injury in rabbits. *J Clin Invest* 1988; 81:1925-1937.
28. Cavaillon JM, Fitting C, Haeffner-Cavaillon N, et al. Cytokine response by monocytes and macrophages to free and lipoprotein-bound lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1990; 58:2375-2382.
29. Baumberger C, Ulevitch RJ, Dayer JM. Modulation of endotoxic activity of lipopolysaccharide by high-density lipoprotein. *Pathobiology* 1991; 59:378-383.
30. Cabana VG, Siegel JN, Sabesin SM. Effects of the acute phase response on the concentrations and density distribution of plasma lipids and apolipoproteins. *J Lip Res* 1989; 30:39-49.
31. Fraunberger P, Schaefer S, Werdan K, et al. Reduction of circulating cholesterol and apolipoprotein levels during sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:357-362.
32. Read TE, Grunfeld C, Kumwenda ZL, et al. Triglyceride-rich lipoproteins prevent septic death in rats. *J Exp Med* 1993; 182:267-272.
33. Feingold KR, Staprans I, Memon R. Endotoxin rapidly induces changes in lipid metabolism that produce hipertriglyceridemia: Low doses estimate hepatic triglyceride production while high doses inhibit clearance. *J Lip Res* 1992; 33:1765-1773.
34. Feingold KR, Funk JL, Moser AH, et al. Role for circulating lipoproteins in protection from endotoxin toxicity. *Infect Immun* 1995; 63:2041-2046.
35. Levels JHM, Abraham PR, van den Ende A, et al. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound endotoxin. *Infect Immun* 2001; 68:2821-2828.
36. Sewnath ME, Levels JHM, Oude Elferink R, et al. Endotoxin-induced mortality in bile duct-ligated rats after administration or reconstituted high-density lipoprotein. *Hepatology* 2000; 32:1289-1299.
37. Eggesbo JB, Lyberg T, Aspelin T, et al. Different binding of <sup>125</sup>I-LPS to plasma proteins from persons with high or low HDL. *Scan J Clin Lab Invest* 1996; 56:533-543.
38. Ulevitch RJ, Johnston AR. The modification of biophysical and endotoxic properties of bacterial lipopolysaccharides by serum. *J Clin Invest* 1998; 62:1313-1324.



39. Kirschning CJ, Au-Young J, Lamping N, et al. Similar organization of the lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and phospholipid transfer protein (PLTP) genes suggests a common gene family of lipid-binding proteins. *Genomics* 1997; 46:416-425.
40. Schumann RR, Leong SR, Flaggs GW, et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* 1990; 249:1429-1433.
41. Schumann RR, Zweigner J. A novel acute phase marker: Lipopolysaccharide binding protein (LBP). *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:271-274.
42. Tobias PS, Soldau K, Gegner JA, et al. Lipopolysaccharide binding protein-mediated complexation of lipopolysaccharide with soluble CD14. *J Biol Chem* 1995; 270:10482-10488.
43. Park CT, Wright SD. Plasma lipopolysaccharide-binding protein is found associated with a particle containing apolipoprotein A-1, phospholipid, and factor H-related protein. *J Biol Chem* 1996; 271:18054-18060.
44. Vesey CJ, Kitchens RL, Wolfbauer G, et al. Lipopolysaccharide-binding protein and phospholipid transfer protein release lipopolysaccharides from Gram-negative bacterial membranes. *Infect Immun* 1999; 68:2410-2417.
45. Wurfel MM, Kunitake ST, Lichenstein H, et al. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein is carried on lipoproteins and acts as a cofactor in the neutralization of LPS. *J Exp Med* 1994; 180:1025-1035.
46. Santamarina-Fojo S, Remaley AT, Neufeld EB, et al. Regulation and intracellular trafficking of the ABCA1 transporter. *J Lipid Res* 2001; 42:1339-1345.
47. Rothblat GH, de la Llera-Moya M, Atger V, et al. Cell cholesterol efflux: integration of old and new observation provides new insights. *J Lipid Res* 1999; 40:781-796.
48. Lagrost L, Athias A, Gambert P, et al. Comparative study of phospholipid transfer activities by cholesterol ester transfer protein and phospholipid transfer protein. *J Lipid Res* 1994; 35:825-835.
49. Jiang XC, Bruce C, Mar J, et al. Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein gene markedly reduces high-density lipoprotein levels. *J Clin Invest* 1999; 103:907-914.
50. Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 1999; 144:285-301.

51. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, et al. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000; 181 (Suppl 3):S462-S472.
52. Kindy MS, de Beer MC, Yu J, et al. Expression of mouse acute-phase (SAA1.1) and constitutive (SAA4) serum amyloid A isotypes: influence on lipoprotein profiles. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1543-1550.
53. Banka CL, Yuan T, de Beer MC, et al. Serum amyloid A (SAA): influence on HDL-mediated cellular cholesterol efflux. *J Lipid Res* 1995; 36:1058-1065.
54. Artl A, Marsche G, Lestavel S, et al. Role of serum amyloid A during metabolism of acute-phase HDL by macrophages. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:763-772.
55. Pussinen PJ, Malle E, Metso J, et al. Acute-phase HDL in phospholipid transfer protein (PLTP)-mediated HDL conversion. *Atherosclerosis* 2001; 155:297-305.
56. de Beer FC, Connell PM, Yu J, et al. HDL modification by secretory phospholipase A2 promotes scavenger receptor class B type I interaction and accelerates HDL catabolism. *J Lipid Res* 2000; 41:1849-1857.
57. Rosenberg ME, Silkensen J. Clusterin: physiologic and pathophysiologic considerations. *Int J Biochem Cell Biol* 1995; 27:633-645.
58. Pruzanski W, Stefanski E, de Beer FC, et al. Comparative analysis of lipid composition of normal and acute-phase high density lipoproteins. *J Lipid Res* 2000; 41:1035-1047.