



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO. "DR. EDUARDO LICEAGA"
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

**"ASOCIACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE HDL Y PROCESOS INFECCIOSOS AL
MOMENTO DEL INGRESO HOSPITALARIO"**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

**CLAUDIA TORRES GUZMÁN
RESIDENTE MEDICINA INTERNA**

ASESOR DE TESIS

**Dr. ROGELIO ZAPATA ARENAS
M. en C.M. y MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA,
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN MEDICINA INTERNA:

Dr. ANTONIO CRUZ ESTRADA

Ciudad de México Mayo, 2019.



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.



Índice

Contenido

RESUMEN ESTRUCTURADO	2
Abreviaturas	2
I.- Introducción:	4
II.- Planteamiento del problema:	13
III.- Justificación:	13
IV.- Hipótesis	15
V.- Objetivos	16
a. Objetivos específicos.....	16
VI.- Propuesta.....	16
VII.- Metodología.....	16
Tipo y diseño del estudio	17
Población y tamaño de la muestra.....	17
Criterios de inclusión y exclusión	17
Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas.....	17
VIII.- Procedimiento	18
IX.- Resultados.....	19
X.- Discusión	22
XI.- Conclusión	24
XI.- Referencias.....	25



RESUMEN ESTRUCTURADO

1.- Planteamiento del problema

Dentro de las principales causas de ingreso hospitalario y de mortalidad se encuentran los casos de sepsis, por lo que la búsqueda intencionada de marcadores clínicos que nos ayuden a identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar infecciones, o a su vez ser capaces de determinar la posibilidad de desarrollarse desenlaces fatales es de gran importancia actualmente.

Se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos la utilidad del HDL como marcador pronóstico en sepsis, tanto como factor de riesgo, como para determinar la severidad del cuadro y el pronóstico. Este estudio pretende observar la asociación entre los niveles séricos de HDL y el estado de infección al momento del ingreso.

2.- Objetivos

Asociar los niveles séricos de HDL y la presencia de infección en sujetos que ingresan al servicio de Medicina Interna del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

3.- Hipótesis

La HDL es una lipoproteína que funciona como marcador de inflamación y durante la sepsis ejerce mecanismos protectores como la eliminación de toxinas bacterianas, la supresión de activación de monocitos, prevención de migración de macrófagos y células dendríticas de la liberación de citocinas inflamatorias e inhibición de la expresión de moléculas de adhesión vascular e intracelular; por lo que se espera observar una relación inversa entre los niveles séricos del HDL y la presencia o severidad de infecciones en los pacientes al momento de su ingreso al servicio de Medicina Interna del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

4.- Metodología

Se trata de un estudio observacional, transversal, comparativo, retrospectivo, el cual incluyó pacientes ingresados en Medicina Interna del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en un cuatrimestre de ingresos. Se reclutaron pacientes de forma consecutiva, durante dicho cuatrimestre, no se calculó tamaño de muestra, ya que se consideraron de forma retrospectiva el total de casos en “x” período. Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna por cualquier causa, categorizándose en los siguientes grupos: ingreso por causas infecciosas, ingreso por causas no infecciosas, muerte durante la estancia, no falleció durante la estancia y desarrollo de infecciones nosocomiales. Se excluyeron pacientes quienes no contaras con perfil de lípidos o con datos confiables.

5.- Conclusión

Nuestro estudio concluye que los niveles séricos de HDL se encuentran disminuidos en aquellos pacientes quiénes ingresan al servicio de Medicina Interna de Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con algún proceso infeccioso, esto en comparación con aquellos pacientes que ingresan por cualquier otra causa.

6.- Palabras Clave: HDL, LDL, CT, Infecciones, Lipoproteína de alta densidad, Lipoproteína de baja densidad, colesterol total, sepsis.



Abreviaturas

ABCA1 – Transportadores de unión a ATP A1
ABCG1 – Transportadores de unión a ATP G1
Apo A-I – Apolipoproteína A-I
Apo A-II – Apolipoproteína A-II
Apo A-IV – Apolipoproteína A-IV
Apo C – Apolipoproteína C
Apo D – Apolipoproteína D
Apo E – Apolipoproteína E
Apo J – Apolipoproteína J
Apo M – Apolipoproteína M
CE – Ésteres de colesterol
CETP – Proteína transportadora de ésteres de colesterol
CV – Cardiovascular
DCFH – Diclorofluoresceína
Dys-HDL – Lipoproteína de alta densidad disfuncional
eNOS – Sintetasa de óxido nítrico endotelial
GPx1 – Glutación Peroxidasa 1
GRO – Oncogen relacionado al crecimiento
HDL – Lipoproteína de Alta Densidad
HII - Índice inflamatorio de HDL
IDL – Lipoproteína de densidad intermedia
IL-1 – Interleucina 1
IL-6 – Interleucina 6
LCAT – Lecitin colesterol acetil transferasa
LDL – Lipoproteína de baja densidad
LPA-I – Partículas lipoproteicas A-I
LPAI:A-II – Partículas lipoproteicas AI:A-II
LPS – Lipopolisacárido bacteriano
LTA – Ácido lipoproteico bacteriano
MONDO - International Monitoring Dialysis Outcomes
MCP-1 – Proteínas quimioatrayentes de monocitos 1
NAC – Neumonía Adquirida en la comunidad
NO – Óxido Nítrico
PAF-AH – Acetilhidrolasa del factor de plaquetas
PLTP – Proteína transportadora de fosfolípidos
PON 1 – Paraoxonasa 1
PTX3 – Pentraxina 3
SAA – Amiloide sérico A
SOFA – Evaluación de falla orgánica secuencial
sPLA2 – Fosfolipasa secretora A2
sPLA2-IIA – Fosfolipasa secretora A2 del grupo IIA
SR-BI – Receptor de eliminación (scavenger) B-1
TG – Triglicéridos
TNF- α – Factor de necrosis tumoral α
UCI – Unidad de cuidados intensivos
VLDL – Lipoproteína de muy baja densidad



I.- INTRODUCCIÓN

La lipoproteína de alta densidad (HDL) es una macromolécula compuesta de lípidos y proteínas, altamente heterogénea en cuanto a origen, tamaño, composición y función; es uno de los principales transportadores de colesterol en sangre y a diferencia de otras lipoproteínas posee funciones fisiológicas favorables a menos que sea modificado por alguna patología. [1] Dicha heterogeneidad es el resultado de la diferencia en el contenido de apolipoproteínas y lípidos, el HDL en plasma se divide en HDL2 (grande y menos denso) y HDL3 (pequeño y denso).[2]

El HDL es la proteína más pequeña y densa; Apo A1 es su principal componente, conformando el 70% de su estructura, Apo A-II conforma del 15 al 20% y el resto está compuesto de proteínas menores como Apo C, Apo E, Apo D, Apo M y Apo A-IV; enzimas como paraoxonasa (PON) 1, acetilhidrolasa del factor de plaquetas (PAF-AH), glutatión peroxidasa 1; proteínas transportadoras de lípidos como lecitin colesterol acetil transferasa (LCAT) y proteínas transportadoras de ésteres de colesterol; además de su contenido proteico, también lo conforman lípidos, incluido el colesterol; fosfolípidos incluyendo fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, lisofosfatidilcolina y plasmalógeno; ácidos grasos libres; mono-, di- y triacilglicerol; esfingolípidos tales como ceramida, esfingomielinas, esfingosina 1-fosfato, lisosulfatida y esfingosilfosforilcolina.[3]

Las acciones que se atribuyen al HDL son producidas por diferentes mecanismos, dentro de los que se encuentran: el transporte inverso del colesterol, dado que es el principal mecanismo por el cual HDL ejerce su efecto protector; este implica el transporte de colesterol desde células de la sangre periférica, en particular macrófagos, al hígado para su excreción como ácidos biliares y colesterol libre.[3] Este proceso es mediado por moléculas transportadoras de lípidos tales como los transportadores de unión a ATP A1 y





G1 (ABCA1 y ABCG1) y el receptor de eliminación B-1 (SR-BI) [4]. La HDL puede suministrar colesterol al hígado a través de la SR-BI hepática, o alternativamente intercambiando los ésteres de colesterol en el HDL por triglicéridos en LDL o VLDL a través de CETP con posterior captación hepática a través de la vía del receptor de LDL. Esto potencialmente conduce al reciclaje de colesterol de la pared arterial, que es fundamental para el papel ateroprotector de HDL[4].

La CETP es un modulador crítico del metabolismo del HDL, facilita el intercambio de triglicéridos por ésteres de colesterol entre las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL, IDL y LDL) y HDL. Este intercambio resulta en un mayor número de lipoproteínas con colesterol rico en triglicéridos y descenso de colesterol HDL. [5] Las partículas pequeñas, reducidas en colesterol, son a menudo excretadas en la orina. En enfermedades metabólicas, como diabetes mellitus tipo 2 y en el síndrome metabólico, la actividad elevada de CETP lleva a un incremento en la transferencia de ésteres de colesterol del HDL a las lipoproteínas ricas en triglicéridos, con el recíproco intercambio de TG; produciendo un HDL rico en TG y descenso en el nivel de colesterol HDL. Realizando de esta manera un efecto proaterogénico.[6]

Otro mecanismo protector del HDL consiste en la inhibición de la oxidación del LDL; la principal acción de las lipoproteínas consiste en el transporte extracelular de los lípidos, la Apo AI es la principal proteína transportadora del LDL, contiene un dominio para el LDL el cual se puede depositar en la matriz extracelular de la mayoría de los tejidos, especialmente arterias. Al unirse el LDL con el espacio subendotelial causa que las células se oxiden secretando proteínas quimioatrayentes de monocitos (MCP-1) e induciendo una respuesta inflamatoria. El HDL normalmente detiene el transporte extracelular de lípidos al prevenir la oxidación del LDL, la secreción de MCP-1 y la respuesta inflamatoria, por medio de algunas enzimas antioxidantes como son PON1, LCAT y PAF-AH.[7]





La actividad antiinflamatoria del HDL se explica principalmente por su habilidad para disminuir selectivamente la adhesión al endotelio de moléculas que facilitan la unión de células mononucleares a la pared de los vasos y promuevan de esta manera el desarrollo de lesiones. Limita la expresión de citocinas como TNF- α e IL-1, lo que favorece la regulación de moléculas que favorecen la adhesión celular; se ha demostrado que esta habilidad de favorecer la no adhesión también se encuentra mediada por polipoproteínas, no solamente Apo A1, si no también fosfolípidos, como son esfingosina-1-fosfato y esfingosilfosforilcolina.[8] HDL modula la función endotelial al estimular la producción de óxido nítrico (NO) y al aumentar la producción de NO sintetasa (eNOS), protegerlas de la apoptosis y promover su crecimiento.[9]

Se ha sugerido que el HDL forma parte de la respuesta inmune innata y puede tornarse proinflamatoria o antiinflamatoria dependiendo de si se encuentra ante la fase aguda de una respuesta inflamatoria sistémica; lo que induce cambios en los niveles y composición del HDL. Citocinas inflamatorias tales como TNF- α e Interleucina-6 (IL-6) favorecen la expresión de SAA (Amiloide sérico A) y fosfolipasa secretora A2 del grupo IIA (sPLA2-IIA) alterando los niveles y la proporción de las apolipoproteínas. En la fase aguda pro-oxidante los principales reactantes que se asocian con la formación de HDL proinflamatorio son SAA, ceruloplasmina y junto con ellos Apoj también conocido como clusterin.[10] También se somete a múltiples cambios estructurales y funcionales, su principal proteína Apo A-I se encuentra reducida por disminución en su síntesis y catabolismo aumentado, lo que promueve su recambio por SAA. Su composición de lípidos también se ve afectada con una mayor concentración de TG y depleción de CE, asociado con descenso en la actividad de la lipoprotein lipasa, lipasa hepática, LCAT o su combinación y adicionalmente por el ya comentado incremento en la actividad de la CETP.[10] Así como también disfunción de



múltiples enzimas asociadas con el HDL como PON, PAF-AH, LCAT, CETP y la proteína transportadora de fosfolípidos (PLTP).[10]

El HDL disfuncional presenta baja actividad de factores antiinflamatorios y antioxidantes como Apo A-I y PON1, también contiene fosfolípidos oxidados y proteínas proinflamatorias tales como amiloide sérico A (SAA), y ceruloplasmina.[3] Existe evidencia que demuestra que en patologías en donde existe inflamación sistémica como son insuficiencia cardiaca, síndrome metabólico, enfermedad renal crónica, infecciones y enfermedades reumáticas se encuentra HDL disfuncional y proinflamatorio. [11]

El HDL posee diversas funciones biológicas,[12] pero su rol en la inmunidad innata se conoce desde 1970 con la primera asociación entre sus niveles plasmáticos y la protección contra la sepsis.[3] Posteriormente se ha ido demostrando la capacidad del HDL para modular la biodisponibilidad del colesterol en las balsas lipídicas, microdominios de membrana enriquecidos en fosfoglicerilos y colesterol, se conserva evolutivamente y afecta las propiedades de las células involucradas en la respuesta inmune innata, adaptativa, y la presentación de antígenos en macrófagos, así como la activación de células B y T.[3] En el contexto de las infecciones, las HDL y sus componentes se han relacionado con la protección contra bacterias Gram-negativas, Gram-positivas, parásitos y es debatido su papel en las infecciones virales. Además, las HDL influyen en la inmunidad innata humoral al ajustar la activación del sistema del complemento y la expresión de pentraxina 3 (PTX3).[13]

Durante la infección se producen alteraciones significativas en el metabolismo de los lípidos y en la composición de las lipoproteínas. Los niveles de triglicéridos y colesterol VLDL aumentan, debido a varios mecanismos, que incluyen la reducción de la hidrólisis de TG, la producción de ácidos grasos libres de novo inducida por LPS y citocinas inflamatorias, y la síntesis hepática de TG; así como la reducción de la actividad de la lipoprotein lipasa,





llevando a la reducción del aclaramiento de VLDL y aumento en los niveles de TG. Además, el aumento de los ácidos grasos libres induce resistencia a la insulina, lo que contribuye a aumentar los niveles de glucosa durante la inflamación sistémica. Por otro lado, los niveles de HDL-C y LDL-C disminuyen durante las infecciones, siendo un factor de mal pronóstico, ya que se asocia con mayor mortalidad y resultados clínicos adversos;[3] también se observan alteraciones significativas en la composición de las lipoproteínas, y niveles elevados de proteínas de fase aguda, incluidos el amiloide sérico A (SAA) y la fosfolipasa A2 secretora (sPLA2), los que pueden contribuir a disminuir los niveles de HDL-C, al reemplazar algunos de sus componentes estructurales y funcionales.[14] Más importante aún, la endotoxemia modula la composición y el tamaño de las HDL: los fosfolípidos se reducen, así como la apolipoproteína (apo) AI, mientras que el amiloide sérico A (SAA) y la fosfolipasa A2 secretora (sPLA2) aumentan dramáticamente, y aunque el número total de partículas de HDL no cambia, se observa una disminución significativa en el número de partículas pequeñas y medianas. Los niveles bajos de HDL-C se correlacionan inversamente con la gravedad de la infección y se asocian con una respuesta inflamatoria sistémica exagerada.[15]

Las HDL, al igual que otras lipoproteínas plasmáticas, pueden unirse y neutralizar el lipopolisacárido bacteriano en las bacterias gramnegativas (LPS) y el ácido lipoproteico bacteriano en las grampositivas (LTA), favoreciendo así la eliminación de estos productos. Las HDL están emergiendo también como un jugador relevante durante las infecciones parasitarias, y un componente específico de la HDL, la apoL-1, confiere inmunidad innata contra el tripanosoma al favorecer la inflamación lisosomal que mata al parásito. Durante las infecciones virales, se ha demostrado que las proteínas asociadas con la modulación de la biodisponibilidad del colesterol en las balsas lipídicas, como ABCA1 y SR-BI, favorecen la entrada del virus en las células. Algunos estudios farmacológicos apoyan el



beneficio de los miméticos de HDL o apoA-I recombinantes durante la infección bacteriana, mientras que los nano complejos de apoL-1- se analizaron para detectar la infección por tripanosomas. Finalmente, el antagonismo de SR-BI representa un enfoque novedoso que interfiere con la entrada del virus de la hepatitis C, que actualmente se prueba en estudios clínicos.[3]

El colesterol y particularmente el HDL es un potente antioxidante que interviene en la defensa contra infecciones, los niveles de colesterol rápidamente disminuyen en sepsis, lo que implica que podría tener cierta utilidad como biomarcador. Van Leeuwen et al. demostró que en pacientes sépticos, las concentraciones de HDL rápidamente disminuyen y pueden encontrarse hasta un 50% por debajo de sus niveles durante la recuperación.[16] Chien et al. Demostró que niveles iniciales de HDL y Apolipoproteína A-I se encontraban significativamente disminuidos en pacientes quienes fallecieron secundario a sepsis en comparación con los sobrevivientes, encontrándose una correlación inversa entre los niveles de HDL, IL-6 y TNF α . [17] En pacientes ingresados en UCI, quienes murieron secundario a neumonía adquirida en la comunidad severa, se encontraron niveles bajos de HDL y LDL con respecto a los sobrevivientes.[18] Lagrost et al. demostró que niveles bajos de colesterol estuvieron presentes en pacientes quienes desarrollaron algún tipo de infección posterior a una cirugía cardíaca.[19] Así mismo se ha demostrado la relación entre niveles bajos de LDL y mayor duración de una NAC.[20] En otro estudio observacional incluyendo 151 pacientes sépticos con niveles bajos de HDL se relacionó con aumento en la mortalidad a los 30 días[21].

Se ha demostrado que en sepsis la severidad del cuadro, medido por SOFA >6 tanto al ingreso como a los 3 días de iniciado el cuadro, o la necesidad de ventilación mecánica se asocia de manera negativa con los niveles de HDL, así como con el tiempo de estancia en



UCI. Otra asociación importante hallada en este estudio, fue el encontrar niveles más elevados de HDL en aquellos pacientes con infecciones bacterianas por gram positivos.[22]

Al igual que se ha comentado en los estudios previos Cirstea et al. encontró que niveles bajos de HDL al ingreso en caso de sospecha de sepsis se asociaron fuertemente con el riesgo de falla orgánica múltiple, así como estancias más prolongadas en terapia intensiva y mayor requerimiento de ventilación mecánica, demostrando que funciona como un buen indicador pronóstico en sepsis.[23]

Se analizó la base de datos de MONDO (International Monitoring Dialysis Outcomes) incluyendo 37,250 pacientes para evaluar la asociación entre LDL, HDL y TGL con mortalidad secundaria a sepsis, causas cardiovasculares u otras causas. Se realizó una medición inicial y se llevó un seguimiento a 4 años, un total de 6,147 pacientes murieron 19.2% por CV, 13.2% por infecciones y 67.6% por otras causas. Se concluyó que niveles altos de HDL se asociaron con menor riesgo CV, niveles altos de LDL y HDL se asociaron a menor riesgo de muerte por infecciones u otras causas excluyendo las CV. Los niveles elevados de LDL se asociaron con descenso en muertes por infecciones u otras causas, sin embargo con aumento de riesgo CV.[24]

Intentando realizar un índice para poder demostrar la presencia de HDL disfuncional se realizó un estudio en el departamento de urgencias del hospital Health Jacksonville en Florida, demostrando la presencia de Dys-HDL en pacientes con sepsis en una unidad de urgencias, se cuantificó utilizando un ensayo sin células (CFA) y se expresó como índice inflamatorio de HDL (HII). Fue realizado al aislar las muestras de HDL y precipitarlas con sulfato de dextrano, se utilizaron muestras de LDL de un donador sano y se dio lugar a la oxidación de LDL, liberado diclorofluoresceína (DCFH); cuantificando la capacidad de HDL para proteger LDL de la oxidación por la disminución de la fluorescencia. El HII, utilizado para cuantificar Dys-HDL, se calculó normalizando los valores de CFA obtenido para LDL





solo como 1.0. Si la adición de una prueba de HDL junto con LDL dio lugar a una HII de 1.0 o superior, la prueba HDL se clasificó como proinflamatoria (Dys-HDL). A la inversa, si la adición de una prueba HDL a LDL daba como resultado una HII de menos de 1.0, la prueba HDL era clasificado como antiinflamatorio. Encontrando que en aquellos pacientes con resultados adversos tras las 48 horas iniciales, hubo un incremento en los niveles de HII, al igual que un importante descenso en los niveles de LDL. Se encontró una correlación inversa entre los niveles de HII y las concentraciones plasmáticas de GRO y MCP-1 en las primeras 48hs.[25]

Como ya se ha demostrado previamente el HDL juega un rol protector en sepsis mediante varios mecanismos incluyendo el enlace directo y la eliminación de toxinas bacterianas[26] supresión de la activación de monocitos, prevención de la migración de macrófagos y células dendríticas, de la liberación de citocinas inflamatorias e inhibición de la expresión de moléculas de adhesión vascular e intracelular.[3] Durante algún proceso infeccioso, las proteínas en la superficie del HDL pueden sufrir alteraciones por la mieloperoxidasa, una enzima pro-oxidante liberada por los neutrófilos[26]; la cual puede llevar al HDL a un estado proinflamatorio y disfuncional (Dys-HDL), inhibiendo así sus propiedades protectoras, al actuar directamente sobre Apo A-I. [26][27] DiDonato et al. demostró que la MPO cataliza la nitración selectiva y la cloración de la tirosina en la posición 166 de Apo A-I durante la inflamación lo que produce Dys-HDL.[28] El desplazamiento de Apo A-I por el amiloide sérico A durante la sepsis se observó en hasta el 45% de los pacientes un día después del ingreso, pero se redujo al 5% durante la recuperación.[29]

Durante una reacción de fase aguda no hay cambios en la absorción o síntesis del colesterol, sin embargo se encuentran modificaciones en el metabolismo y calidad del HDL, encontrándose principalmente cambios en su estructura, con una reducción significativa de LpA-I y LpAI:AIII- en su contenido y en el HDL de tamaño mediano.[30]





El descenso rápido entre los niveles de HDL y LDL se ha demostrado previamente, existiendo múltiples razones que lo explican, ambas LDL y HDL son centrales en el aclaramiento de toxinas, debido al incremento del transporte del LDL al hígado por HDL, el cual también facilita la transferencia de ésteres de colesterol a las glándulas adrenales para la producción de corticoesteroides endógenos tras el estrés desarrollado por la sepsis vía el receptor scavenger BI (SR-BI). [3] Por lo tanto la severidad en el descenso de HDL y LDL puede ser indicativo de la severidad de la infección, lo que explica el porque aquellos pacientes con niveles basales menores tienen peor pronóstico. [25]

A pesar de que existe una relación entre el HDL y procesos infecciosos y sépticos, su utilidad clínica no ha sido reportada de forma cotidiana y se desconoce su capacidad pronóstica en sujetos con patología infecciosa. En nuestro medio es frecuente (más del 30%) el ingreso de pacientes con patología infecciosa, por lo que el HDL podría tener un papel pronóstico en este contexto.





II.- Planteamiento del problema:

Dentro de las principales causas de ingreso hospitalario y de mortalidad se encuentran los casos de sepsis, por lo que la búsqueda intencionada de marcadores clínicos que nos ayuden a identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar infecciones, o a su vez ser capaces de determinar la posibilidad de desarrollarse desenlaces fatales es de gran importancia actualmente.

Se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos la utilidad del HDL como marcador pronóstico en sepsis, tanto como factor de riesgo, como para determinar la severidad del cuadro y el pronóstico. Este estudio pretende observar la asociación entre los niveles séricos de HDL y el estado de infección al momento del ingreso.



III.- Justificación:

Las alteraciones en los lípidos es una característica frecuente en nuestra población; es ampliamente conocida la actividad del HDL como marcador de inflamación y se encuentra alterado en múltiples enfermedades proinflamatorias. De igual manera ejerce múltiples acciones protectoras durante las infecciones, ayudando a la eliminación de toxinas bacterianas, con la supresión de la activación de monocitos, la prevención de la migración de macrófagos y células dendríticas de la liberación de citocinas inflamatorias e inhibición de la expresión de moléculas de adhesión vascular e intracelular lo que nos lleva a considerarlo como un posible buen marcador en sepsis. De encontrarse una asociación entre los niveles séricos de HDL y la presencia de infección al momento del ingreso acorde a la respuesta inflamatoria, podría ser propuesto como un candidato para evaluar desenlaces en procesos infecciosos.





IV.- Hipótesis

La HDL es una lipoproteína que funciona como marcador de inflamación y durante la sepsis ejerce mecanismos protectores como la eliminación de toxinas bacterianas, la supresión de activación de monocitos, prevención de migración de macrófagos y células dendríticas de la liberación de citocinas inflamatorias e inhibición de la expresión de moléculas de adhesión vascular e intracelular; por lo que se espera observar una relación inversa entre los niveles séricos del HDL y la presencia o severidad de infecciones en los pacientes al momento de su ingreso al servicio de Medicina Interna del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.





V.- Objetivos

- Asociar los niveles séricos de HDL y la presencia de infección en sujetos que ingresan al servicio de Medicina Interna del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

a. Objetivos Específicos

- Comparar los valores séricos de HDL entre sujetos que ingresaron con y sin infección.

VI.- Propuesta

Este estudio pretende observar el comportamiento de los niveles séricos de HDL en sujetos con presencia o no de infección, al momento del ingreso al servicio de Medicina Interna del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

VII.- Metodología

Tipo y diseño del estudio.

Estudio observacional, transversal, comparativo, retrospectivo.

Población y tamaño de la muestra

Pacientes ingresados en Medicina Interna del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el cuatrimestre comprendido de Agosto a Noviembre del 2016. Se reclutaron pacientes de forma consecutiva, durante dicho cuatrimestre. No se calculó tamaño de muestra, ya que se consideraron de forma retrospectiva el total de casos en dicho período.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron al servicio de Medicina Interna del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” por cualquier causa, categorizándose en dos grupos: ingreso por causas infecciosas e ingreso por causas no infecciosas.

Se excluyeron pacientes quienes no contaran con perfil de lípidos o con datos confiables.

Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

VARIABLE	TIPO	UNIDAD	DEFINICION
Edad	Cuantitativa continua	Años	Edad cumplida en años al momento del estudio
Género	Cualitativa nominal	Femenino Masculino	Características de los seres humanos que lo definen como hombre o mujer
Motivo de ingreso	Cualitativa nominal	-Causa Infecciosa -Causa No Infecciosa	Determina que la causa de ingreso sea secundaria a cualquier proceso infeccioso o cualquier otra causa.
Colesterol Total	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de colesterol
HDL	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de colesterol de alta densidad
LDL	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de colesterol de baja densidad
Triglicéridos	Cuantitativa continua	mg/dl	Concentración sérica de Triglicéridos
Mortalidad	Cualitativa nominal	Si No	Determina si el paciente falleció durante su estancia hospitalaria.

Desarrollo de infecciones nosocomiales	Cualitativa nominal	Si No	Determina si el paciente desarrolló cualquier proceso infeccioso secundario a la hospitalización.
Diabetes Mellitus	Cualitativa nominal	Si No	Enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica como resultado de defectos en la secreción y/o acción de la insulina
Hipertensión Arterial Sistémica	Cualitativa nominal	Si No	Enfermedad cardiovascular caracterizada por aumento en las cifras de tensión arterial por arriba de 130/80mmHg.
Leucocitos	Cuantitativa continua	cel/mm ³	Concentración sérica de leucocitos totales.
Neutrófilos	Cuantitativa continua	cel/mm ³	Concentración sérica de neutrófilos totales.
Procalcitonina	Cuantitativa continua	ng/ml	Concentración sérica de procalcitonina.

VIII.- Procedimiento

Se escogieron los expedientes que presentaban registros completos y las variables de interés. Se realizó captura de variables de interés y se eliminaron casos que no contaron con datos confiables o completos al momento de la recolección.

Se categorizaron los sujetos al momento de su ingreso en:

- Ingreso por causa infecciosa
- Ingreso por causa no infecciosa
- Falleció durante la estancia
- No falleció durante la estancia
- Desarrolló infección nosocomial

Se comparan variables sociodemográficas y clínicas mediante T de Student y X². Se realiza T de Student para comparar niveles de lípidos entre ambos grupos y se utilizó un valor de significancia estadística de 0.05.

IX.- Resultados

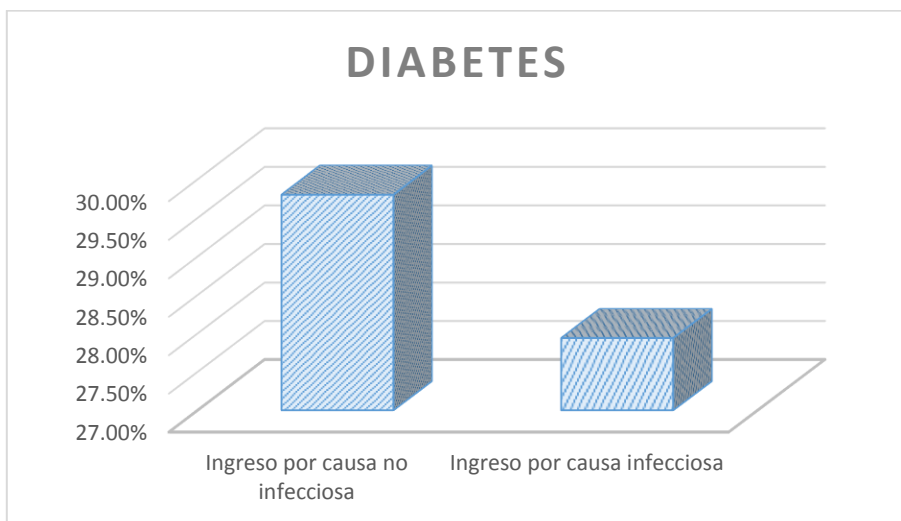
Se estudiaron 1039 ingresos hospitalarios de forma retrospectiva, para evaluar si los niveles séricos de HDL al momento del ingreso tenían capacidad para discriminar pacientes infectados de los pacientes no infectados.

Se eligieron 588 sujetos, quienes contaban con registro de perfil de lípidos al momento de su ingreso, de los cuales 359 (61%) fueron ingresados por causas no infecciosas y 229 (38.9%) por causas infecciosas, se consideraron algunas comorbilidades siendo las más frecuentes diabetes en 171 (29%) (Gráfica 1) de los sujetos e hipertensión arterial sistémica en 368 (62.5%), (Gráfica 2). El resto de las características de ambos grupos se muestra en la Tabla 1.

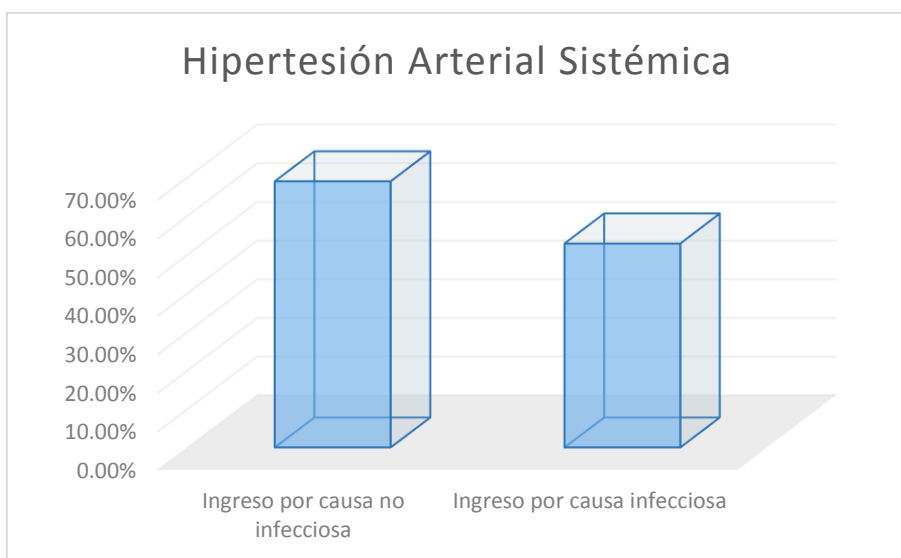
Tabla 1. Caracterización por géneros, somatometría y comorbilidad en sujetos ingresados con o sin infección al servicio de Medicina Interna

Variables	Ingreso por causas no infecciosas (N=359)	Ingreso por causas infecciosas (N=229)
Sexo		
Femenino	188 (52.36%)	109 (47.59%)
Masculino	171 (47.63%)	120 (52.40%)
Edad	Mínimo: 18 Máximo: 87 Media: 50.38	Mínimo: 18 Máximo: 87 Media: 52.76
Peso	Mínimo: 30.7 Máximo: 150 Media: 65.30	Mínimo: 30.7 Máximo: 150 Media: 65.75
IMC	Mínimo: 14.53 Máximo: 57.78 Media: 24.49	Mínimo: 14.53 Máximo: 57.78 Media: 25.60
Hipertensión	246 (68.90%)	121 (52.83%)
Diabetes	107 (29.80%)	64 (27.94%)

Se compararon las medias del perfil de lípidos (Colesterol Total, Triglicéridos, HDL, LDL), peso, IMC y tres marcadores de inflamación (leucocitos, neutrófilos y procalcitonina) como se muestra en la Tabla 2.



Gráfica 1



Gráfica 2

Tabla 2. Comparación de las variables de interés en sujetos ingresados con o sin infección al servicio de Medicina Interna

Variabes de interés	Ingreso por causas no infecciosas (N=359)	Ingreso por causas infecciosas (N=229)	Valor p
Edad	50.38 (15.78)	52.76 (15.27)	0.071
Peso	65.30 (14.98)	65.75 (17.96)	0.73
IMC	24.49 (6.58)	25.60 (6.95)	0.055

Colesterol Total	175.33 (108.75)	146.84 (51.38)	<0.001
Triglicéridos	191.51 (285.69)	195.64 (155.57)	0.84
HDL	38.97 (15.40)	30.91 (16.88)	<0.001
LDL	89.82 (40.49)	79.90 (83.18)	0.054
Leucocitos	8257.14 (5521.62)	13121.76 (8227.33)	<0.001
Neutrófilos	6170.66 (4588.74)	10930.29 (7566.08)	<0.001
Procalcitonina	4255.43 (3204.04)	1173.85 (2532.33)	<0.001

Con lo anterior pudimos observar que los niveles séricos de HDL son estadísticamente menores en los sujetos que formaron parte del grupo que ingresó con algún proceso infeccioso en comparación con aquellos quiénes ingresaron sin proceso infeccioso ($p < 0.001$); así mismo se observó una disminución de LDL en el grupo con infección ($p < 0.001$). Observándose al menos en nuestra población lo contrario con los niveles de triglicéridos, los cuales se encentraron ligeramente por arriba en aquellos pacientes quienes presentaban alguna infección, lo anterior sin alcanzar significancia estadística.

Dentro de los datos obtenidos cabe mencionar que los niveles de LDL se encontraron al igual que los de HDL y colesterol total disminuidos en el grupo cuyo motivo de ingreso fue algún proceso infeccioso, sin embargo, en este rubro no alcanzó significancia estadística, sugiriéndose se necesita una población mayor para poder corroborarse.

Del resto de variables consideradas se puede comentar que la edad media, el peso y el índice de masa corporal fue mayor en el grupo de pacientes con infecciones, sin embargo, sin significancia estadística y como era de esperarse los marcadores inflamatorios que se utilizaron para compararse en ambos grupos (leucocitos, neutrófilos y procalcitonina) fueron mayores en el grupo con infecciones ($p < 0.001$).

En un subanálisis no se observó capacidad predictora para infecciones nosocomiales; debido a ser un estudio retrospectivo, no se pudo documentar las características de los sujetos fallecidos, por lo que se desconoce el comportamiento del HDL en estos grupos.

Por lo que se deberá realizar un estudio prospectivo de asociación con el fin de determinar esta capacidad predictiva.



X.- Discusión

El perfil de lípidos en especial el HDL se ve influido por los procesos inflamatorios, formando parte de la respuesta inmune innata, pudiéndose tornar proinflamatoria o antiinflamatoria dependiendo de si se encuentra ante la fase aguda de una respuesta inflamatoria sistémica o no.[10] Al igual se conocen sus actividades protectoras en caso de procesos infecciosos, contribuyendo a la eliminación de toxinas bacterianas, suprimiendo la activación de monocitos, evitando la migración de macrófagos y células dendríticas de la liberación de citocinas inflamatorias e inhibiendo la expresión de moléculas de adhesión vascular e intracelular entre otras.[3]

Este trabajo pretendió observar el comportamiento de lípidos en especial HDL y su relación con los procesos infecciosos, se ha especificado previamente que al desarrollarse alguna infección se producen cambios en el metabolismo de los lípidos y en la composición de las lipoproteínas, encontrándose que los niveles de triglicéridos y colesterol VLDL aumentan, por múltiples mecanismos ya previamente mencionados, y los niveles de HDL-C y LDL-C disminuyen.[3]

Nuestro estudio observó que los niveles de HDL son menores en sujetos infectados, corroborando lo ya previamente comentado por Van Leeuwen al demostrar que en pacientes sépticos, las concentraciones séricas de HDL disminuyen hasta en un 50% comparados con la recuperación[16], al igual que Chien et al. quién encontró que niveles iniciales de HDL y Apo A-I se encontraban disminuidos en pacientes quienes fallecieron secundario a sepsis con una correlación inversa entre los niveles de HDL, IL-6 y TNF α . [17] A diferencia con nuestro estudio, en donde no se encontró una asociación significativa con la mortalidad, sin embargo si una relación entre los marcadores inflamatorios estudiados (leucocitos, neutrófilos y procalcitonina) con las infecciones y los niveles disminuidos de HDL.



Otros estudios encontraron relación principalmente entre niveles bajos de HDL, LDL y severidad de infecciones, medido por SOFA, principalmente infecciones pulmonares, aumento en la necesidad de maniobras invasivas como ventilación mecánica y aumento en la mortalidad.[18],[20],[21],[22],[23]. Todo lo observado anteriormente va acorde a lo que se ha hipotetizado y nuestro estudio fue capaz de comprobar estos mismos datos en nuestra población, sin embargo, sin encontrarse significancia estadística con los niveles de LDL, lo que nos lleva a considerar que se debería ampliar la muestra para poder corroborar esta relación.

Dentro de las limitaciones del presente se encuentran que se trata de un estudio grande, retrospectivo, transversal, que no permite ver el comportamiento de los lípidos, sin embargo nos es útil para proponer el perfil de lípidos en especial los niveles séricos de HDL y colesterol total como marcadores inflamatorios en pacientes quiénes ingresan con algún proceso infeccioso.





XI.- Conclusiones

Nuestro estudio concluye que los niveles séricos de HDL se encuentran disminuidos en aquellos pacientes quiénes ingresan al servicio de Medicina Interna de Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” con algún proceso infeccioso, esto en comparación con aquellos pacientes que ingresan por cualquier otra causa.

También es importante mencionar que se encuentran otras alteraciones significativas en el perfil de lípidos en dicha población, como una disminución significativa en los valores de colesterol total; lo que nos lleva a pensar que podrían utilizarse dichos valores como marcadores en este tipo de pacientes al ingreso hospitalario.



XII.- Referencias

- [1] H. B. G, V. S. Rao, and V. V Kakkar, "Friend Turns Foe : Transformation of Anti-Inflammatory HDL to Proinflammatory HDL during Acute-Phase Response," vol. 2011, 2011.
- [2] M. D. Sa, M. Poglitsch, C. Kopecky, M. Haidinger, W. H. Ho, and T. Weichhart, "The versatility of HDL : a crucial anti-inflammatory regulator," vol. 40, pp. 1131–1143, 2010.
- [3] A. Von Eckardstein, *High Density Lipoproteins*. .
- [4] S. R. Freeman *et al.*, "ABCG1-mediated generation of extracellular cholesterol microdomains," vol. 55, pp. 115–127, 2014.
- [5] W. Annema *et al.*, "ApoE promotes hepatic selective uptake but not RCT due to increased ABCA1-mediated cholesterol efflux to plasma," vol. 53, 2012.
- [6] E. Van Rooij, G. Editor, E. Van Rooij, A. L. Purcell, and A. A. Levin, "IND," pp. 481–482, 2012.
- [7] R. S. Rosenson *et al.*, "Translation of High-Density Lipoprotein Function Into Clinical Practice Current Prospects and Future Challenges," pp. 1256–1267, 2013.
- [8] K. R. Feingold and C. Grunfeld, "Effect of inflammation on HDL structure and function," pp. 521–530, 2016.
- [9] M. G. Carnuta *et al.*, "Dysfunctional high-density lipoproteins have distinct composition , diminished anti- inflammatory potential and discriminate acute coronary syndrome from stable coronary artery disease patients," *Sci. Rep.*, no. April, pp. 1–13, 2017.
- [10] W. Jaross, R. Eckey, and M. Menschikowski, "Biological effects of secretory phospholipase A 2 group IIA on lipoproteins and in atherogenesis," vol. 2, pp. 383–393, 2002.
- [11] K. Srikanthan, A. Feyh, H. Visweshwar, J. I. Shapiro, and K. Sodhi, "Systematic Review of Metabolic Syndrome Biomarkers : A Panel for Early Detection , Management , and Risk Stratification in the West Virginian Population," vol. 13, 2016.
- [12] A. Pirillo, D. Norata, and L. Catapano, "High-Density Lipoprotein Subfractions – What the Clinicians Need to Know," pp. 116–125, 2013.
- [13] T. Speer and S. Zewinger, "High-density lipoprotein (HDL) and infections : a versatile culprit," no. January, pp. 1–3, 2018.
- [14] A. R. Heller, "Lipoproteins in inflammation and sepsis . II . Clinical aspects," pp. 25–35, 2007.
- [15] C. Efflux, "HHS Public Access," vol. 28, no. 1, pp. 52–59, 2018.
- [16] J. Verhoef and K. P. M. Van Kessel, "Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis," vol. 31, no. 5, pp. 1359–1366, 2003.
- [17] J. Chien, J. Jerng, C. Yu, and P. Yang, "Low serum level of high-density lipoprotein

cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis*,” vol. 33, no. 8, 2005.

- [18] Y. Chien, C. Chen, C. Hsu, K. Chen, and C. Yu, “Decreased serum level of lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for patients with severe community-acquired pneumonia that required intensive care unit admission,” *J. Crit. Care*, no. January 2009, pp. 1–5, 2015.
- [19] L. Lagrost *et al.*, “Low Preoperative Cholesterol Level Is a Risk Factor of Sepsis and Poor Clinical Outcome in Patients Undergoing Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass*,” pp. 1065–1073, 2014.
- [20] F. W. Guirgis *et al.*, “Cholesterol levels and long-term rates of community-acquired sepsis,” *Crit. Care*, pp. 1–12, 2016.
- [21] S. Barlage, G. Liebisch, and T. Glu, “Changes in HDL-associated apolipoproteins relate to mortality in human sepsis and correlate to monocyte and platelet activation,” pp. 1877–1885, 2009.
- [22] O. Bilen, A. Kamal, and S. S. Virani, “Lipoprotein abnormalities in South Asians and its association with cardiovascular disease: Current state and future directions,” *World J. Cardiol.*, vol. 8, no. 3, p. 247, 2016.
- [23] F. L. Ferreira, “Serial Evaluation of the SOFA Score,” vol. 286, no. 14, 2015.
- [24] G. A. Kaysen *et al.*, “Lipid levels are inversely associated with infectious and all-cause mortality : international MONDO study results 1,” vol. 59, pp. 1519–1528, 2018.
- [25] F. W. Guirgis *et al.*, “HHS Public Access,” vol. 48, no. 5, pp. 539–544, 2018.
- [26] A. L. Catapano, A. Pirillo, F. Bonacina, and G. D. Norata, “SPOTLIGHT REVIEW HDL in innate and adaptive immunity,” pp. 372–383, 2014.
- [27] K. L. Browning, T. K. Lind, S. Maric, and G. N. Fredrikson, “Human Lipoproteins at Model Cell Membranes : Effect of Lipoprotein Class on Lipid Exchange,” no. June, pp. 1–11, 2017.
- [28] J. A. Didonato *et al.*, “Site-specific Nitration of Apolipoprotein A-I at Tyrosine 166 Is Both Abundant within Human Atherosclerotic Plaque and,” vol. 289, no. 15, pp. 10276–10292, 2014.
- [29] F. W. Guirgis *et al.*, “HDL inflammatory index correlates with and predicts severity of organ failure in patients with sepsis and septic shock,” vol. 72, pp. 1–13, 2018.
- [30] F. Zimetti *et al.*, “Plasma cholesterol homeostasis , HDL remodeling and function during the acute phase reaction,” vol. 58, pp. 2051–2060, 2017.



**Dr. ROGELIO ZAPATA ARENAS
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS Y
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
TUTOR DE TESIS**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN MEDICINA INTERNA:
Dr. ANTONIO CRUZ ESTRADA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

