



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

NIVELES DE COLESTEROL (HDL Y LDL) COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN SEPSIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

Dra. MARITZA ARASELY URIBE RIOS

RESIDENTE DE 4º. AÑO

CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

TUTOR DE TESIS

Dr. ROGELIO ZACARIAS CASTILLO
JEFE DE LA DIVISION DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ" SSA.



MEXICO, D.F.

2009



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.



TESIS DE POSGRADO:

NIVELES DE COLESTEROL (HDL Y LDL) COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD
EN SEPSIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

PARA OBTENER EL TITULO DE:

Especialidad en Medicina Interna

PRESENTA:

Dra. Maritza Arasely Uribe Ríos.
Residente de 4^o año, curso de especialización en Medicina Interna

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Rogelio Zacarías Castillo
Jefe de la división de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González, SSA.

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Dr. Nicandro Guillen Austria
Jefe de la División de la Unidad de terapia intensiva del Hospital General Dr. Manuel Gea González, SSA

Dra. Alejandra Maricela González Pichardo
Residente del 2^o año de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González, SSA



Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González en la Sección de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González, bajo la Dirección del Dr. Rogelio Zacarías Castillo.



Este trabajo de Tesis con No. De protocolo: [], presentado por la alumna Maritza Arasely Uribe Ríos se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dr. Rogelio Zacarías Castillo, con fecha del 1 de agosto del 2009 para su impresión final.

Tutor Principal:

Dr. Rogelio Zacarías Castillo
Jefe de la división de Medicina Interna del Hospital General Dr. Manuel Gea González, SSA.



Autorizaciones

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de enseñanza
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Dr. Rogelio Zacarías Castillo
Jefe de la División de Medicina Interna
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Dr. Nicandro Guillen Austria
Jefe de la División de la Unidad de Terapia Intensiva
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



**NIVELES DE COLESTEROL (HDL Y LDL) COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD
EN SEPSIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS**

Investigador Responsable:

Dr. Rogelio Zacarías Castillo

Firma: _____

Investigador principal:

Dra. Maritza Arasely Uribe Ríos

Firma: _____

Colaboradores:

Dr. Nicandro Guillen Austria

Firma: _____

Dra. Alejandra Maricela González Pichardo

Firma: _____

AGRADECIMIENTOS

A mi madre por su invaluable amor, ejemplo, apoyo y comprensión en todo momento.

Al Dr. Rogelio Zacarías Castillo por la gran oportunidad brindada y su dedicación para fungir como guía en la obtención de conocimientos, así como mi formación como médico internista.

A Fernando Benítez y Moisés García por su presencia, respaldo y aliento en forma incondicional.

Al Hospital General Dr. Manuel Gea González y a los pacientes de quienes tanto he aprendido.

Maritza A. Uribe Ríos.

INDICE

Glosario	8
Relación de figuras y tablas	9
Resumen	10
Abstract	11
1. Introducción.....	11
2. Antecedentes	12
3. Justificación.....	15
4. Hipótesis	16
5. Objetivos	16
5.1. Objetivo General.....	16
5.2. Objetivos Particulares.....	16
6. Material y Métodos.....	16
6.1. Tipo de estudio	
6.2. Ubicación temporal y espacial	
6.3. Criterios de selección de la muestra	
6.4. Variables	
6.5. Tamaño de la muestra	
6.6. Procedimiento	
6.7. Análisis estadístico	
6.8. Descripción operativa del estudio	
7. Resultados	19
8. Discusión.....	30
9. Conclusiones.....	31
10. Perspectivas.....	31
11. Bibliografía	32
12. Anexos	34
12.1. Anexo No. 1	35
12.2. Anexo No. 2.....	36

GLOSARIO

UTI	Unidad de terapia intensiva
LPS	Lipopolisacárido
LBP	Proteínas de unión para lipopolisacárido
CD14m	Receptor de superficie CD14
TLR4	Receptores Toll-Like 4
NF- κ B	Factor nuclear κ B
MAPs	Proteínas quinasas activadas por mitógenos
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
IL-6,8,9	Interleucinas 6,8,9
HDL	Lipoproteína de alta densidad
CMC	Concentración micelar crítica
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
CETP	Proteínas de transferencia para esteres de colesterol
PLTP	Proteínas de transferencia para fosfolípidos
SAA	Amiloide sérico
<i>scavenger</i>	carroñero
RCT	Transporte reverso de colesterol
Col	Colesterol
LCAT	Lecitin-Colesterolaciltransferasa
Apo A-1	Apolipoproteína A-1

RELACION DE FIGURAS Y GRAFICAS

Figura 1.- Población total de pacientes con diagnostico de sepsis, distribuida en tipo de egreso.

Grafica 1.- Población distribuida en tipo de egreso con subdivisión por género

Figura 2.- Población con distribuida en tipo de egreso con subdivisión por Edad.

Grafica 2.- HISTOGRAMA: Población distribuida en tipo de egreso Con subdivisión por Edad.

Figura 3.- Pacientes con diagnostico de sepsis distribuidos en tipo de egreso con base a días de Estancia Intrahospitalaria (EIH)

Figura 4.- Pacientes con diagnostico de sepsis distribuidos en tipo de egreso con base a días de Estancia en la UTI

Figura 5.- Frecuencia y distribución de Comorbilidades entre grupo de Pacientes vivos y muertos

Figura 6.- Frecuencia y Sitio de Infección en grupo de pacientes vivos y muertos

Figura 7.- Frecuencia y sitio quirúrgico en grupo de pacientes vivos y muertos con diagnostico de sepsis

Figura 8.- Frecuencia por número de falla en pacientes vivos y muertos con diagnostico de sepsis

Grafica 2.- Frecuencia por número de falla en pacientes vivos y muertos

Figura 9.- Frecuencia de pacientes vivos y muertos con colesterol alterado

Grafica 3.- Frecuencia de pacientes vivos y muertos con colesterol alterado

Figura 10.- Frecuencia de pacientes vivos y muertos con disminución del HDL

Grafica 4.- Frecuencia de pacientes vivos y muertos con disminución de HDL

Figura 11.- Frecuencia de pacientes vivos y muertos con modificación de niveles de Triglicéridos

Grafica 5.- Frecuencia de pacientes vivos y muertos con modificación de niveles de Triglicéridos

Figura 12.- Comportamiento de las Fracciones lipídicas en pacientes vivos y muertos con sepsis

Grafica 6.- Comportamiento de las Fracciones lipídicas en pacientes vivos y muertos con sepsis

Figura 13.- Fracciones lipídicas en mg/dl (valores promedio en pacientes vivos y muertos) por debajo de rangos normales

RESUMEN

Los estudios epidemiológicos en la incidencia de sepsis, la identifican como una de las principales causas de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) con un rango de mortalidad de un 20% a más de 50%. Se estima que por cada 100 ingresos a UTI 10 evolucionarán a sepsis grave. Lo cual representa un alto costo económico y humano a nivel mundial. Es por eso que se tratan de buscar nuevos predictores de gravedad con la finalidad de identificar en forma más temprana el potencial de evolucionar a etapas graves, para implementar medidas terapéuticas preventivas, con lo que se reduce en forma significativa la utilización de medicamentos de alto valor monetario, los días de hospitalización y el riesgo de infecciones sobre agregadas por microorganismos multirresistentes.

En la sepsis bacteriana los lipopolisacárido (LPS) juega un rol central en la iniciación y perpetuación de la respuesta inflamatoria sistémica. Un componente clave es la síntesis hepática alterada de las proteínas involucradas en la coagulación, sistema de complemento y metabolismo de lípidos en particular de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), lo que se correlaciona con la gravedad de la infección por la perpetuación de la respuesta inflamatoria. Es por eso que el objetivo inicial de este trabajo es la evaluación de los niveles de colesterol (HDL y LDL) como predictores de mortalidad en pacientes sépticos hospitalizados mediante la revisión de expedientes clínicos que estén capturados en la base de datos del hospital general Manuel Gea González con el diagnóstico de sepsis en el periodo comprendido de Enero de 2001 a Mayo de 2009, sin embargo no fue posible determinar dicha asociación por el insuficiente tamaño de la muestra, el cual solo reportó una leve tendencia de la gravedad de la sepsis con la disminución de los niveles de HDL y LDL sin aportar resultados contundentes. Por lo documentado en la literatura y los resultados antes descritos así como la falta de estudios en la población latinoamericana, en la cual cabe destacar que representaría un alto impacto económico, considero de suma importancia continuar con la búsqueda de la asociación de la disminución de los niveles de colesterol con el aumento de mortalidad en pacientes con diagnóstico de sepsis.

ABSTRACT

Epidemiological studies on the incidence of sepsis, identified as one of the major causes of admission to the intensive care unit (ICU) with mortality ranging from 20% to over 50%. It is estimated that for every 100 income ICU to develop severe sepsis 10. This represents a high economic cost and human world. Thus it's trying to find new predictors of severity in order to identify early in the potential to evolve into serious steps to implement preventive therapeutic measures, which significantly reduces the use of medicinal value money, days of hospitalization and the risk of infection by microorganisms multiresistant on aggregate.

Sepsis in the bacterial lipopolysaccharide (LPS) plays a central role in the initiation and perpetuation of the systemic inflammatory response. A key component is the altered hepatic synthesis of proteins involved in coagulation, complement system and lipid metabolism, particularly of high-density lipoprotein (HDL), which correlates with the severity of infection by the perpetuation of inflammatory response. Therefore the initial aim of this study is to assess cholesterol levels (HDL and LDL) as predictors of mortality in septic patients hospitalized by reviewing clinical records that are captured in the database of the Hospital General Manuel Gea Gonzalez with a diagnosis of sepsis in the period from January 2001 to May 2009, was however not possible to determine this association by insufficient sample size, which reported only a slight tendency for the severity of sepsis with decreased levels of HDL and LDL without bringing results. As documented in the literature and the results described above and the lack of studies in the Latin American population, which include providing a high economic impact, I consider of utmost importance to continue the search for the association of the decline in cholesterol levels with increased mortality in patients diagnosed with sepsis.

INTRODUCCION

La artritis reumatoide es una enfermedad severa, progresiva e inflamatoria sistémica, autoinmune de etiología desconocida, la morbi mortalidad de la enfermedad es debida a la presencia de inflamación sistémica y local crónica, que lleva a la destrucción del cartilago, articulación, tejido blando, así como afección vascular y visceral (1,2).

El pronóstico de esta enfermedad es pobre, no tiene cura, el 80% de los pacientes en 20 años tiene incapacidad funcional, personal y social, además la esperanza de vida se disminuye de 3 a 18 años (3).

El diagnostico se realiza según criterios de clasificación del CAR, establecidos en 1987 el cual determina la presencia de 4 de los 7 criterios establecidos, estos reconocen a pacientes con una enfermedad avanzada y no las fases iniciales, ya que se basan en manifestaciones clínicas que pueden tardar tiempo en aparecer o modificarse por los tratamientos y en lesiones típicas, pero generalmente tardías, como los nódulos reumatoides o el daño radiológico, es decir están presentes cuando el paciente ya tiene algún grado de daño estructural en la articulación el cual es irreversible (2,5,6).

Los anti-CCP son altamente específicas de artritis reumatoide y se producen en forma local en el sitio de inflamación, aunque se ha descrito en la literatura la presencia de citrulinación de proteínas en la sinovial de pacientes con AR, no es claro si es específico y el grado de inflamación que se encuentra en la sinovial de los pacientes con anti-CCP positivos a nivel plasmático, los niveles de anti-CCP presentan a nivel sinovial un incremento 1.4 veces mayor que a nivel plasmático¹, estos anticuerpos son particularmente útiles en el diagnostico por su alta especificidad, en el inicio de la enfermedad y tiene la habilidad de identificar pacientes que tendrán una enfermedad severa y daño irreversible, incluso su presencia se ha documentado previo a la aparición de datos clínico, por lo que predice la enfermedad antes del diagnostico(1,2,6,9). Dentro de los factores de riesgo para mortalidad en los pacientes con AR se encuentra la severidad de la enfermedad (grado de inflamación, erosiva y clase funcional), manifestaciones extra articulares y comorbilidades asociadas. Debido a que en la actualidad las estrategias terapéuticas están dirigidas a una terapia más agresiva al inicio de la enfermedad, se necesitan marcadores más específicos de la misma.

El líquido sinovial y el análisis sistémico pueden proveer información importante en los mecanismos patogénicos asociados con la etiología, estado o severidad y pronóstico de la AR, en etapas prerrosivas de la enfermedad.

La medición del grado de severidad de la enfermedad en sus etapas iniciales (AR temprana menor a 2 años) es en la actualidad uno de los determinantes más importantes, el cual en este caso se realiza por medio de la medición del nivel funcional (HAQ-DI), daño radiológico, marcadores inflamatorios sistémicos (VSG y PCR), comparados por el nivel de anti-CCP en suero y líquido sinovial de estos pacientes, al cual si se le agrega la titulación del FR tendrá mayor sensibilidad.

Una variable determinante puede ser el inicio del tratamiento en pacientes con AR temprana y el apego a este. En nuestra población en promedio se tiene tres valoraciones previas a la determinación del estudio, por lo que se agregan tres variables más el tipo de tratamiento inicial, el cual puede ser solo por AINES o por medicamentos modificadores de la enfermedad y el apego a estos. Los medicamentos modificadores

de la enfermedad aún no estudiados en meta análisis son los que deben de modificar la presentación de severidad de los pacientes, en un tiempo aun no determinado, dependientes del tipo y numero de medicamento agregado y en nuestra población como factor determinante el apego a estos.

ANTECEDENTES

La sepsis grave es la respuesta inflamatoria sistémica, ocasionada por un proceso infeccioso que se asocia a múltiples fallas orgánicas, que finalmente pueden desencadenar la muerte. La incidencia de sepsis está incrementando, en estados Unidos ocurren más de 750,000 casos por año y ocasiona más de 200, 000 muertes anuales (1, 2). Se estima que por cada 100 ingresos a la unidad de terapia intensiva (UTI) 10 evolucionan a sepsis severa (1,3). Los estudios epidemiológicos en la incidencia de sepsis reportan de un 11-27% como causa de ingreso a UTI, con un rango de mortalidad de un 20% a más de 50% (1,4,5,6).

En la sepsis por bacterias Gram negativas, los lipopolisacárido (LPS) juega un rol central en la iniciación y perpetuación de la respuesta inflamatoria sistémica ya que son el constituyente mayoritario de la membrana externa(7).La liberación del LPS de la membrana bacteriana, como consecuencia de la división celular o muerte bacteriana, así como por tratamiento con antibióticos inicia la activación de las células del huésped mediada por interacciones específicas con proteínas del suero tales como LBP (*lipopolisaccharide binding protein*) y receptores de superficie como CD14m (*membrane bound-cell differentiation 14*). Receptores como TLR4 (*Toll-like Receptors*) junto a MD25 y canales de potasio ligados al estrés forman parte del sistema multicomponente del receptor del LPS, ligados a la iniciación de los eventos de señalización intracelular (8,9,10). La estimulación por LPS resulta en la activación del factor nuclear β (NF β) y de proteínas quinasa-activadas por mitógenos (MAPs), que llevan a la producción de citoquinas incluyendo TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12 y mediadores como prostaglandinas y óxido nítrico, responsables de las respuestas patológicas como fiebre, diarrea, hipotensión, coagulación intravascular generalizada y múltiples fallas orgánicas (11,12). Un componente clave es la síntesis hepática alterada de las proteínas involucradas en la coagulación, sistema de complemento y metabolismo de lípidos (13,14). Esto origina que en pacientes sépticos las concentraciones de lipoproteínas y en particular de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) estén disminuidas, lo cual está directamente en relación con la gravedad de la infección, ya que perpetúa la respuesta inflamatoria.

Los LPS están compuestos por el lípido A que constituye la parte hidrofóbica de la molécula, a través del cual se inserta en la membrana externa de la bacteria y un extremo distal constituido por un polisacárido lineal denominado antígeno O y por el núcleo o *core* que es un heterooligosacárido que une ambas partes. El lípido A es la estructura biológicamente activa dentro de la molécula de LPS. Como moléculas anfifílicas forman agregados en medios acuosos por encima de su concentración micelar crítica (CMC). Por debajo de este valor las moléculas de LPS se presentan como monómeros, mientras que por encima de la CMC los monómeros están en equilibrio con las micelas. A mayores concentraciones de LPS los agregados anfifílicos forman agregados supramoleculares esféricos, los cuales pueden tener estructura multilamelar o no lamelar, dependiendo de las condiciones fisicoquímicas del medio y de la forma de los monómeros, a su vez, la estructura de los agregados del lípido A es determinante de su bioactividad (15,16,17).

Un aparente prerrequisito para que proteínas o péptidos neutralicen el LPS es que sean capaces de cambiar la estructura de los agregados del lípido A. Esto se debe a que la activación celular por acción de la endotoxina se inicia por su interacción con proteínas como LBP y CD14, seguido de la interacción con el complejo de señalización transmembrana TLR4/MD2, cuyo reconocimiento por el LPS dependerá de la accesibilidad de los epitopes de esta molécula, lo que depende a su vez de la estructura de los agregados. El LPS se une a la LBP, glicoproteína miembro de la superfamilia de proteínas que unen y transfieren fosfolípidos. La LBP circula en plasma asociada a las HDL y su concentración incrementa 100

veces en plasma durante la respuesta de fase aguda. Esta proteína presenta un sitio de unión para el lípido A y participa en la respuesta celular del LPS, mediando la liberación de agregados supramoleculares de LPS, para formar el complejo LPS-LBP. El cual presenta a los LPS a los receptores CD14m asociados a membrana, que se encuentra en células mieloides incluyendo monocitos y neutrófilos, iniciándose así la activación celular con la subsiguiente liberación de citoquinas (IL-1, IL-6 y TNF- α). El complejo LPS-LBP también puede interactuar con CD14s, forma soluble de CD14m, para formar un complejo que actúa sobre células endoteliales, epiteliales y células de Kupffer, activando mecanismos de señalización dependientes del factor nuclear NF κ B (18,19,20,21).

Se ha demostrado que la LBP incrementa la incorporación a las HDL de monómeros de LPS, ya sea desde su forma micelar o de complejos LPS-CD14s por un proceso en el cual las moléculas de LPS son intercambiadas por fosfolípidos. Por lo tanto LBP, CD14 y HDL juegan un rol crucial en el balance entre neutralización y activación inmune (18,19).

Las lipoproteínas son partículas de alto peso molecular que transportan lípidos no polares, principalmente triglicéridos y ésteres de colesterol en plasma. Una de las clasificaciones más comúnmente empleadas para las lipoproteínas se basa en su densidad. De acuerdo a esto se dividen en quilomicrones, VLDL (*very low density lipoprotein*), LDL (*low density lipoprotein*) y HDL (*high density lipoprotein*) (22).

Las HDL son los únicos componentes del plasma que unen y neutralizan los LPS 32-34, mientras que las VLDL y LDL no tienen esta capacidad neutralizante (23). Sin embargo, en casos de sepsis grave las VLDL se convierten en el receptor dominante de la endotoxina (24). En cuanto a los estudios realizados en modelo de endotoxemia humana, el pretratamiento con HDL reduce los niveles de TNF- α , IL-6 e IL-8, encontrándose simultáneamente asociada a estas lipoproteínas una regulación negativa de CD14 en monocitos (25).

Durante la fase aguda, la proteína amiloide A pasa a ser la proteína mayoritaria de las HDL, pudiendo redirigir el complejo LPS/HDL desde la ruta CD14 hacia la ruta de *scavenger* de macrófagos en el hígado para una rápida detoxificación. Las consecuencias de estas propiedades biofísicas alteradas podrían estar relacionadas con un recambio más rápido de las HDL y en consecuencia con una eliminación incrementada del LPS en circulación, sin embargo en pacientes sépticos las concentraciones de lipoproteínas, especialmente de las HDL, están reducidas.

Existe una gran variedad de proteínas que interaccionan con las HDL, entre ellas CETP (*cholesteryl ester transfer protein*), PLTP (*phospholipid transfer protein*), SAA (*serum amyloid*) (26). Las CETP y PLTP son miembros de una familia de proteínas que transfieren ésteres de colesterol y fosfolípidos y también participan en la unión de lipopolisacáridos. *In vitro* e *in vivo*, SSA se asocia con las HDL desplazando a la apo A-I y se transforma en la apolipoproteína predominante de esta fracción lipoproteica. Este proceso causa la remodelación de las HDL originando partículas de mayor densidad (HDL3) (27). La presencia de SSA en las partículas de HDL reduce unas 10 veces la vida media de estas lipoproteínas en circulación. Además, el número de sitios de unión sobre los macrófagos para SSA/HDL se incrementa durante la inflamación, mientras que disminuye sobre los hepatocitos, lo que sugiere que durante la fase aguda las HDL son redirigidas del hepatocito al *scavenger* SR BI situado en los macrófagos (28).

Interesantemente, el *scavenger* SR-BI es importante en la eliminación de circulación de la endotoxina (29). Así, SSA puede redirigir el LPS neutralizado por las HDL de la ruta de activación CD14 hacia la ruta

del *scavenger* de macrófagos hepáticos para una rápida detoxificación. Por ese motivo, la disminución de las HDL durante la fase aguda puede reducir la capacidad neutralizante del LPS.

La apo A-I, proteína mayoritaria de las HDL, tiene un rol clave en varias de las etapas del transporte reverso de colesterol (RCT) como la microsolvubilización de lípidos de las membranas de células periféricas, la interacción y reconocimiento de proteínas celulares (como ABC-A1 y SR-B1), la activación de diferentes vías de señalización, algunas de ellas resultando en la movilización de depósitos intracelulares de colesterol (Col) hacia la membrana plasmática, y la activación de lecitin-colesterolaciltransferasa (LCAT).

Se ha sugerido que la apo A-I es el principal componente de las HDL con actividad antiendotoxina, uniendo el LPS y disminuyendo así la liberación de citoquinas (30). Se ha demostrado también que la apo A-I inhibe la adhesión de los neutrófilos activados a la fibronectina, el estallido oxidativo y reduce la degranulación (14).

El tamaño y contenido lipídico de las HDL discoidales depende primariamente del número de moléculas de apo A-I que conforman el disco, ya que pueden encontrarse discos de dos, tres o más moléculas de apo A-I. Entre las HDL discoidales con dos apo A-I por partícula, han sido bien caracterizadas las de diámetro de Stokes de 78 Å y las de 96 Å, con alrededor de 30 y 70 moles de lípido por mol de apo A-I, respectivamente (31). La conformación de la apo A-I es diferente en estas partículas, lo que resulta en diferentes propiedades fisiológicas, las HDL de 78 Å tienen una afinidad 60 veces menor por el receptor SR-BI y capacidad de activar LCAT de 16 veces menor a las HDL de 96 Å (33,34).

del *scavenger* de macrófagos hepáticos para una rápida detoxificación. Por ese motivo, la disminución de las HDL durante la fase aguda puede reducir la capacidad neutralizante del LPS.

La apo A-I, proteína mayoritaria de las HDL, tiene un rol clave en varias de las etapas del transporte reverso de colesterol (RCT) como la microsolvubilización de lípidos de las membranas de células periféricas, la interacción y reconocimiento de proteínas celulares (como ABC-A1 y SR-B1), la activación de diferentes vías de señalización, algunas de ellas resultando en la movilización de depósitos intracelulares de colesterol (Col) hacia la membrana plasmática, y la activación de lecitin-colesterolaciltransferasa (LCAT).

Se ha sugerido que la apo A-I es el principal componente de las HDL con actividad antiendotoxina, uniendo el LPS y disminuyendo así la liberación de citoquinas (30). Se ha demostrado también que la apo A-I inhibe la adhesión de los neutrófilos activados a la fibronectina, el estallido oxidativo y reduce la degranulación (14).

El tamaño y contenido lipídico de las HDL discoidales depende primariamente del número de moléculas de apo A-I que conforman el disco, ya que pueden encontrarse discos de dos, tres o más moléculas de apo A-I. Entre las HDL discoidales con dos apo A-I por partícula, han sido bien caracterizadas las de diámetro de Stokes de 78 Å y las de 96 Å, con alrededor de 30 y 70 moles de lípido por mol de apo A-I, respectivamente (31). La conformación de la apo A-I es diferente en estas partículas, lo que resulta en diferentes propiedades fisiológicas, las HDL de 78 Å tienen una afinidad 60 veces menor por el receptor SR-BI y capacidad de activar LCAT de 16 veces menor a las HDL de 96 Å (33,34).

JUSTIFICACION

La incidencia de sepsis está incrementando, Se estima que por cada 100 ingresos a la unidad de terapia intensiva (UTI) 10 evolucionan a sepsis grave (1,3). Los estudios epidemiológicos en la incidencia de sepsis, la identifican como causa de ingreso a UTI en un 11 – 27% con un rango de mortalidad de un 20% a más de 50% (1,4,5). En promedio ocurren 750 000 casos anuales en los EE.UU. es decir 300 casos por 100 000 habitantes y en los países europeos de 54 – 116 casos anuales por 100 000 habitantes. Lo cual representa un alto costo económico y humano a nivel mundial. Dereck et al reportó en 2001 un costo anual de 16.7 billones, con un promedio de 22 100 dólares por caso en los EE. UU. con un incremento anual de 1.5% (2). Para el 2003 el costo por caso se incremento a 34 000 € en EE. UU. y de 23 000 – 29 000 € en los países europeos (48).

Es por eso que se tratan de buscar nuevos predictores de gravedad con la finalidad de identificar en forma más temprana el potencial de evolucionar a etapas graves, para implementar medidas terapéuticas preventivas, con lo que se reduce en forma significativa la utilización de medicamentos de alto valor monetario, los días de hospitalización y el riesgo de infecciones sobre agregadas por microorganismos multirresistentes. En la sepsis por bacterias Gram negativas, los lipopolisacárido (LPS) juega un rol central en la iniciación y perpetuación de la respuesta inflamatoria sistémica (7) por la producción de citoquinas, mediadores como prostaglandinas y óxido nítrico, responsables de las respuestas patológicas como fiebre, diarrea, hipotensión, coagulación intravascular generalizada y múltiples fallas orgánicas (11,12). Un componente clave es la síntesis hepática alterada de las proteínas involucradas en la coagulación, sistema de complemento y metabolismo de lípidos (13,14). Esto origina que en pacientes sépticos las concentraciones de lipoproteínas y en particular de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) estén disminuidas, lo cual está directamente en relación con la gravedad de la

infección, ya que perpetúa la respuesta inflamatoria. En correlación con lo anterior los niveles de colesterol (principalmente HDL) pueden ser un método pronóstico de mortalidad en sepsis muy accesible y poco costoso en comparación a los actuales. Sin embargo su implementación como factor pronóstico de mortalidad aun es controvertido y se carecen de estudios en población latinoamericana.

HIPOTESIS:

En los pacientes con diagnóstico de sepsis que presentan niveles de colesterol (HDL y LDL) por debajo de los parámetros establecidos presentan mayor mortalidad en comparación con los pacientes que tiene niveles normales de dichas fracciones lipídicas.

OBJETIVOS GENERAL

Se evaluaron los niveles de colesterol (HDL y LDL) como predictores de mortalidad en expedientes de pacientes sépticos hospitalizados

OBJETIVO PARTICULAR

Fue cuantificada la frecuencia de vivos y muertos de acuerdo con los expedientes y su correlación con los niveles de colesterol (HDL y LDL)

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio

Se diseñó un estudio de tipo: Observacional, transversal, retrospectivo y abierto.

Ubicación temporal y espacial

Se revisaron los expedientes clínicos capturados en la base de datos del hospital general Manuel Gea González con el diagnóstico de sepsis en el periodo comprendido de Enero de 2001 a Mayo de 2009.

Criterios de selección:

Fueron seleccionados los Expedientes de pacientes hospitalizados con diagnóstico de sepsis independientemente de su etiología.

Criterios de Inclusión:

Fueron incluidos los Expedientes de pacientes hospitalizados con diagnóstico de sepsis independientemente de su etiología a los cuales se les tomó perfil de Lípidos y Biometría hemática

Criterios de exclusión:

No fueron seleccionados los Expedientes de pacientes hospitalizados con diagnóstico de sepsis independientemente de su etiología a los cuales no se les tomó durante su hospitalización perfil de Lípidos y Biometría hemática.

Criterios de eliminación:

No requiere.

VARIABLES

Independientes. (CAUSA)		Dependientes. (EFECTO)	
Variable	Escala	Variable	Escala
Genero	Nominal	Sobrevida	Nominal
Edad	Intervalo	Mortalidad	Nominal
IMC	Intervalo		
Días de hospitalización	Intervalo		
Días hospitalización UTI	Intervalo		
Comorbilidades	Nominal		
Sitio de infección	Nominal		
N° de fallas organicas	Intervalo		
Especificar fallas organicas	Nominal		
Procedimiento quirúrgico como causa de ingreso	Nominal		
Colesterol Total	Intervalo		

HDL.	Intervalo		
LDL.	Intervalo		
Triglicéridos.	Intervalo		
Leucocitos y su diferencial	Intervalo		
Plaquetas	Intervalo		
Cultivos	Nominal		

TAMAÑO DE LA MUESTRA

La frecuencia con que se presenta el evento principal es de 48 % con margen de error de: 0.05 con nivel de potencia de la prueba de 80%

Número total de expedientes para el estudio= 86 expedientes por grupo de pacientes vivos o muertos

METODOS DE LABORATORIO

Los registros de los pacientes hospitalizados con el diagnostico de sepsis independientemente de su etiología con toma de Biometría hemática y perfil de lípidos durante su evolución intrahospitalaria fueron tomados de los expedientes seleccionados en este estudio.

ANALISIS ESTADISTICO

El analisis se realizó mediante el calculo de medidas de tendencia central, dispersión, y para las variables dependientes (resultado de egreso vivo o muerto) y las variables independientes (fracciones lipídicas y

falla orgánica) se calculó chi cuadrada y valores de $p < 0.05$ para búsqueda de relación y significancia estadística. Estos resultados se presentaron en tablas y gráficas.

DESCRIPCION OPERATIVA DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes clínicos capturados en la base de datos del hospital general Manuel Gea González con el diagnóstico de sepsis en el periodo comprendido de Enero de 2001 a Mayo de 2009, posteriormente se verificó que contuvieran biometría hemática y perfil lipídico durante su hospitalización con diagnóstico de sepsis. Posteriormente se procedió a la captura de datos de los expedientes clínicos que cumplieron este requisito y finalmente se analizaron estadísticamente los datos obtenidos.

falla orgánica) se calculo chi cuadrada y valores de $p < 0.05$ para búsqueda de relación y significancia estadística. Estos resultados se presentaron en tablas y gráficas.

DESCRIPCION OPERATIVA DEL ESTUDIO

Se revisaron los expedientes clínicos capturados en la base de datos del hospital general Manuel Gea González con el diagnostico de sepsis en el periodo comprendido de Enero de 2001 a Mayo de 2009, posteriormente se verificó que contuvieran biometría hemática y perfil lipidico durante su hospitalización con diagnostico de sepsis. Posteriormente se procedió a la captura de datos de los expedientes clínicos que cumplieron este requisito y finalmente se analizaron estadísticamente los datos obtenidos.

RESULTADOS

Figura 1.- Población total de pacientes con diagnostico de sepsis, distribuida en tipo de egreso
Con subdivisión por Género

Grupo de Pacientes			Total	Valor de $p < 0.05$
Características	Defunción	Vivos		
Femenino	15	23	38	0.64
% de Genero	39.5	60.5	100	
Masculino	12	23	35	
% de Genero	34.3	65.7	100	
Total	27	46	73	
% de Genero	37.0	63.0	100	

Se incluyo una población total de 73 pacientes los cuales no muestran diferencias en la distribución por género: 38 Mujeres y 35 Hombres, ni en base al tipo de egreso: Mujeres Vivas 60.5 % Hombres Vivos 65.7%, valor de $p = 0.64$

Grafica 1.- Población distribuida en tipo de egreso con subdivisión por género

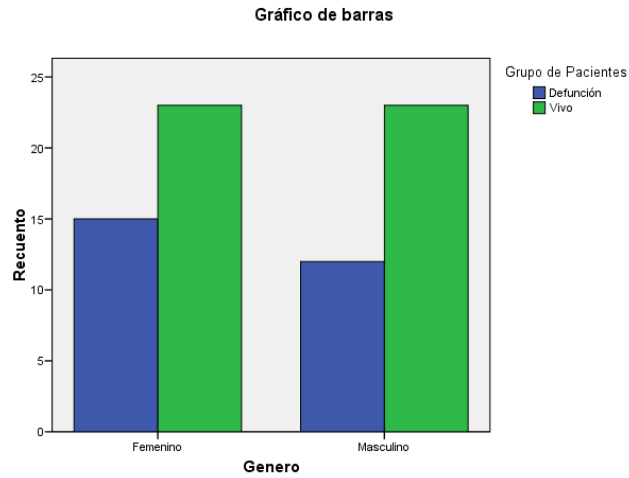
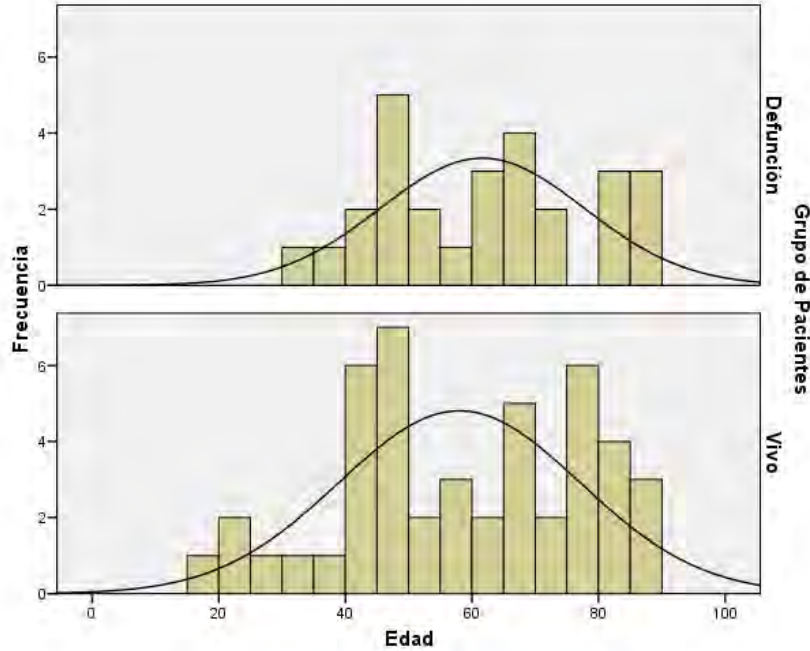


Figura 2.- Población con distribuida en tipo de egreso con subdivisión por Edad.

Grupo de Pacientes	Media de la edad	N	Desv. típ.	Error típ. de la media	Valor de p<0.05
Defunción	61.63	27	16.11	3.10	0.413
Vivos	58.02	46	19.09	2.81	
Total	59.36	73	18.02	2.10	

La distribución por edad entre vivos y muertos (figura 2) no es estadísticamente significativa sin embargo se observa una media de edad de 3 años mayor en el grupo de muertos.

Grafica 2.- HISTOGRAMA: Población distribuida en tipo de egreso Con subdivisión por Edad.



El histograma muestra en forma más explícita distribución homogénea de edad entre el grupo de vivos y muertos.

Figura 3.- Pacientes con diagnóstico de sepsis distribuidos en tipo de egreso con base a días de Estancia Intrahospitalaria (EIH)

	Grupo de Pacientes	N	Desviación típ.	Error típ. de la media	Valor de p<0.05
Días de EIH	Defunción	27	12.718	2.448	0.251
	Vivos	46	8.791	1.296	

Se observó en el grupo de pacientes muertos un predominio de 3 días más en hospitalización en comparación con el grupo de los vivos, sin embargo como se aprecia en la figura 3 esta diferencia tanto en la media calculada como en la desviación típica no fue estadísticamente significativa.

Figura 4.- Pacientes con diagnostico de sepsis distribuidos en tipo de egreso con base a días de Estancia en la UTI

	Grupo de Pacientes	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Valor de $p < 0.05$
Días en UTI	Defunción	27	2.19	6.077	1.169	0.132
	Vivos	46	0.65	2.415	.356	

Por otra parte, en el grupo de pacientes muertos se observó un predominio de 2 días más en la UTI en comparación con el grupo de los vivos, no obstante, como se aprecia en la figura 4, esta no fue una relación estadísticamente significativo.

Figura 5.- Frecuencia y distribución de Comorbilidades entre grupo de Pacientes vivos y muertos

Comorbilidades	Grupo de Pacientes		Total
	Defunción	Vivos	
HTAS	14	20	34
<i>% de HTAS</i>	<i>41.18</i>	<i>58.82</i>	
DM 2	17	32	49
<i>% de DM 2</i>	<i>34.69</i>	<i>65.31</i>	
EPOC	4	4	8
<i>% de EPOC</i>	<i>50</i>	<i>50</i>	
ICC	1	0	1
<i>% de ICC</i>	<i>100.00</i>	<i>0</i>	
IAM	2	7	9
<i>% de IAM</i>	<i>22.22</i>	<i>77.78</i>	
IRC	11	10	21
<i>% de IRC</i>	<i>52.38</i>	<i>47.62</i>	

La DM2 es la comorbilidad que más frecuentemente se presenta en los pacientes hospitalizados con diagnóstico de sepsis (figura 5) sin embargo la HAS a pesar de ser la segunda en frecuencia se asocia con mayor porcentaje de mortalidad en comparación con la DM2. La comorbilidad con mayor porcentaje de mortalidad es la ICC, sin embargo ninguno de estos datos es estadísticamente significativo debido al tamaño de la muestra.

Figura 6.- Frecuencia y Sitio de Infección en grupo de pacientes vivos y muertos

Sitio de Infección	Grupo de Defunción	Pacientes Vivos	Total
	Pulmonar	25	16
% pulmonar	61.0	39.0	
Urinaria	2	5	7
% urinaria	28.6	71.4	
Abdomen	4	4	8
% abdomen	50	50	
T. Blandos	7	17	24
% t. Blandos	29.2	70.8	
SNC	2	1	3
% SNC	66.7	33.3	

El principal sitio de infección de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de sepsis es el pulmonar (figura 6) además es el que se relaciona con mayor porcentaje de mortalidad, mientras que el segundo sitio en frecuencia (tejidos blando) presenta baja mortalidad.

Figura 7.- Frecuencia y sitio quirúrgico en grupo de pacientes vivos y muertos con diagnostico de sepsis

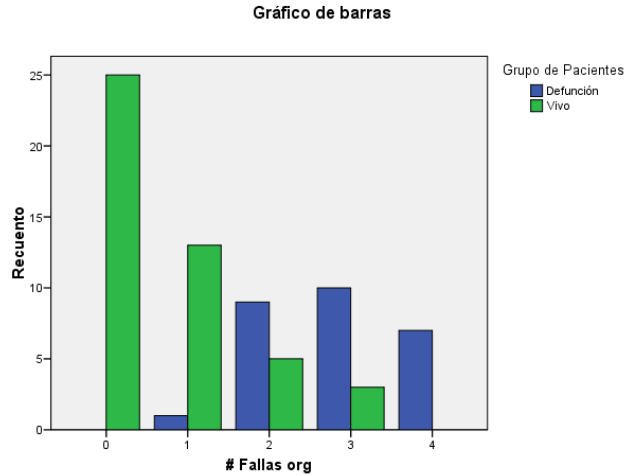
Sitio Quirúrgico	Grupo de Defunción	Pacientes Vivos	Total
	Abdomen	0	2
% Abdomen	0	100.0	
Ortopedia	1	9	10
% Ortopedia	10.0	90.0	

Relacionado con lo anterior y como se aprecia en la figura 7, se observa franca asociación de infección en tejidos blandos con procedimientos quirúrgicos sin embargo de muy baja mortalidad.

Figura 8.- Frecuencia por número de falla en pacientes vivos y muertos con diagnostico de sepsis

# Fallas Orgánicas	Grupo de Pacientes		Total
	Defunción	Vivos	
Cero	0	25	25
%	0	100	100
Una	1	13	14
%	7.15	92.85	100
Dos	9	5	14
%	64.28	35.72	100
Tres	10	3	13
%	76.92	23.08	100
Cuatro	7	0	7
%	100	0	100
Total	27	46	73

Para evaluar la asociación entre falla orgánica y condición de vivo o muerto (figura 8), se realizó ajuste por número de fallas orgánicas en pacientes vivos y muertos estadísticamente significativo mediante Chi-cuadrado con un valor de 45.3 y con una $p=0.001$, lo que significa que con 2 o más número de fallas mayor mortalidad.



Grafica 2.- Frecuencia por número de falla en pacientes vivos y muertos

Figura 9.- Frecuencia de pacientes vivos y muertos con colesterol alterado

Colesterol Total	Grupo de Pacientes		Total
	Defunción	Vivos	
Colesterol >200mg/dl	1	1	2
Colesterol de 21 a 200 mg/dl	26	44	70
Total	27	45	72

No se observa correlación entre la presencia de sepsis con modificación en los niveles de colesterol total. Lo cual se ve ejemplificado en la siguiente grafica.

Grafica 3.- Frecuencia de pacientes vivos y muertos con colesterol alterado

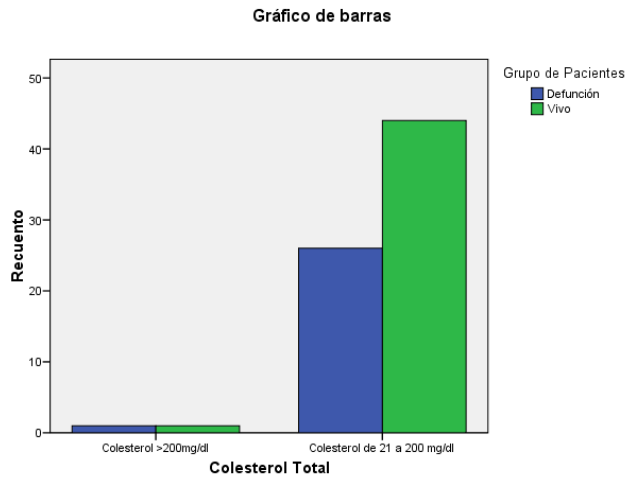


Figura 10.- Frecuencia de pacientes vivos y muertos con disminución del HDL

HDL	Grupo de Pacientes		Total
	Defunción	Vivos	
Rango Normal HDL de 35 a 85 mg/dl	6	11	17
Bajo HDL <35 mg/dl	21	35	56
Total	27	46	73

En la figura de arriba, se observa disminución en los niveles de HDL en los pacientes con sepsis además se observó mayor disminución en los pacientes que fallecieron.

Grafica 4.- Frecuencia de pacientes vivos y muertos con disminución de HDL

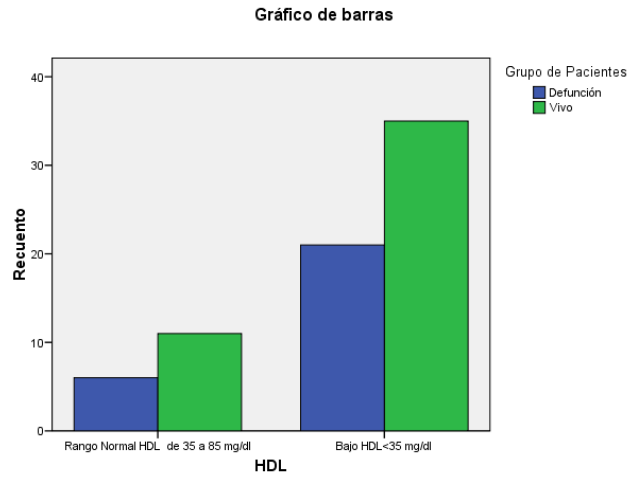


Figura 11.- Frecuencia de pacientes vivos y muertos con modificación de niveles de Triglicéridos

Triglicéridos	Grupo de Pacientes		Total
	Defunción	Vivos	
>160 mg/dl	9	14	23
35 A 160 mg/dl	18	32	50
Total	27	46	73

Cabe señalar (figura 11) que de acuerdo con el tipo de pacientes vivos o muertos se observó correlación inversa entre la severidad de la sepsis con el incremento de los niveles de triglicéridos.

Grafica 5.- Frecuencia de pacientes vivos y muertos con modificación de niveles de Triglicéridos

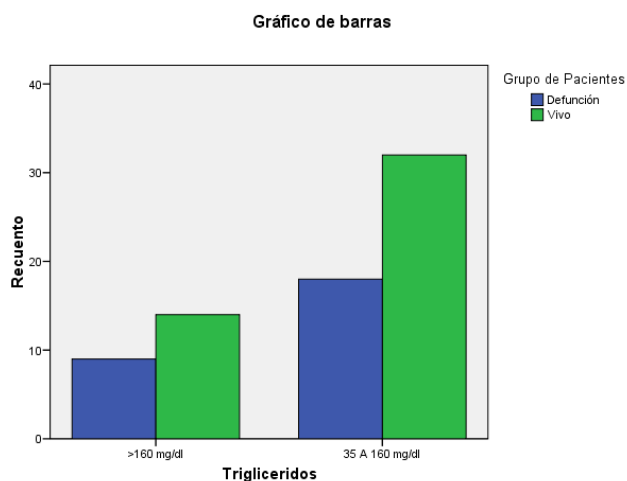


Figura 12.- Comportamiento de las Fracciones lipídicas en pacientes vivos y muertos con sepsis

Grupo de Pacientes						
Fracciones Lipídicas mg/dl	Defunción			Vivo		
	Media	N	Desv. típ.	Media	N	Desv. típ.
Colesterol Total	112.48	27	55.97	119.73	45	33.46
HDL	23.85	27	15.61	28.46	46	11.87
LDL	58.22	27	37.52	64.00	45	27.19
TRIGLICERIDOS	150.93	27	146.08	134.70	46	73.30

Es de interés para este estudio, (figura 12) señalar que se observa diferente respuesta de las fracciones lipídicas a la sepsis. Los niveles de colesterol total y de los LDL no presentan modificaciones, mientras que los niveles de HDL disminuyen sobretodo en los pacientes que fallecieron y los triglicéridos se correlacionan en forma inversa.

Grafica 6.- Comportamiento de las Fracciones lipídicas en pacientes vivos y muertos con sepsis

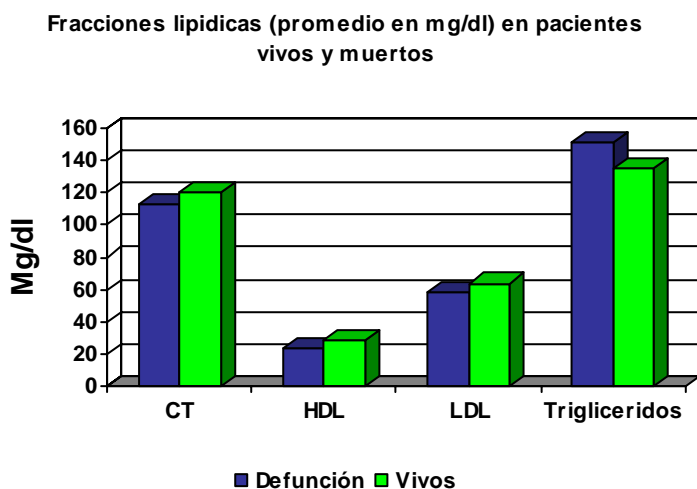


Figura 13.- Fracciones lipídicas en mg/dl (valores promedio en pacientes vivos y muertos) por debajo de rangos normales

Grupo de Pacientes										
	Defunción			Vivo			Total			Valor de P<0.05
	Media	N	Desv. típ.	Media	N	Desv. típ.	Media	N	Desv. típ.	
Colesterol Total	105.77	26	44.64	117.86	44	31.38	113.37	70	37.02	0.19
HDL	17.38	21	9.13	23.06	35	7.02	20.93	56	8.28	0.01
LDL	47.70	20	37.44	47.34	29	13.29	47.49	49	25.65	0.96
TRIGLICERIDOS	268.78	9	207.27	222.71	14	71.22	240.74	23	138.37	0.45

Relacionado con las figuras 12 y la grafica 6, en la figura 13 se especifica los niveles de HDL y es la única fracción lipídica que muestra disminución de sus niveles en forma estadísticamente significativa con la mortalidad en pacientes sépticos.

DISCUSIÓN

Pocos estudios han investigado la capacidad de los niveles de colesterol para predecir la evolución a sepsis grave, además no aportan resultados contundentes para ser aceptados en forma unánime, sin embargo muestran tendencia a demostrar correlación entre la baja de HDL y la gravedad de la sepsis, lo que implica aumento del índice de mortalidad. El efecto beneficioso de las lipoproteínas en la sepsis puede estar relacionada con su capacidad para neutralizar el 90% de sustancias tóxicas bacterianas (LPS y ácido lipoteicoico), dentro de estas, las HDL tiene la mayor capacidad de fijación (34). La disminución de HDL en la sepsis grave es bien conocida, pero los mecanismos siguen siendo poco claros (35). Una posibilidad es que altas concentraciones de endotoxinas bacterianas consumen más HDL lo que ocasiona su rápido descenso. (18, 36, 37,38). Otra posibilidad es que las altas concentraciones de citoquinas proinflamatorias en la sepsis suprimen la producción de lipoproteínas y facilitan su degradación, lo que provoca mayor exposición de los tejidos a las sustancias bacterianas, que ocasiona aumento en la producción de citoquinas y mayor consumo de las HDL, formando así un círculo vicioso (39, 40, 41). Gordon et al. reportó que pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, con niveles de lipoproteínas bajos tienen una alta mortalidad relacionada con la sepsis (43, 44). Chenaud et al. demostró que los bajos niveles de colesterol se asocian con un aumento en la exacerbación de la respuesta inflamatoria sistémica (45). Emancipatorio, et al. (46) y Flegel y et al. (47) encontraron que los niveles de colesterol y de Apo-AI se correlacionan directamente con el grado de inactivación de endotoxinas. Jung-Yien Chien et al manifestó que bajos niveles de HDL y Apo AI en el día uno de estancia intrahospitalaria de los pacientes con diagnóstico de sepsis grave, están significativamente asociados con un aumento en la tasa de mortalidad, estancia prolongada y adquisición de infecciones nosocomiales. Sin embargo el descenso inicial de los niveles de colesterol en sepsis grave vuelve a la normalidad en los días siguientes (34). Estos hallazgos apoyan que la disminución de los niveles de HDL presentan correlación negativa para la supervivencia, sólo en la fase temprana de la sepsis, es decir durante los primeros cuatro días de estancia intrahospitalaria (35) En contraste con los estudios anteriores Van Leeuwen et al. documentó que los niveles de HDL en los pacientes con sepsis grave se redujo rápidamente al inicio del proceso infeccioso, pero no mostró diferencias significativas como predictor de mortalidad entre el grupo de sobrevivientes y de los que fallecieron, dicho estudio se ve limitado por un tamaño de muestra pequeño (35). Sin embargo comparte la tendencia del estudio realizado por Henk et al. que sugiere una correlación negativa entre la magnitud de la inflamación y las concentraciones plasmáticas de apoA-1 pero no con los niveles de HDL, LDL o las concentraciones de apoB. Es posible que el poder de este estudio era demasiado bajo para la detección de una correlación significativa, por lo que las concentraciones plasmáticas de colesterol fueron insuficientes para predecir la tasa de mortalidad (42). El presente trabajo de investigación comparte con los anteriores estudios referidos, el problema para la recopilación de pacientes, lo que provoca que el tamaño de la muestra sea insuficiente para demostrar correlación estadística entre la disminución de las fracciones lipídicas con el incremento de mortalidad. Sin embargo se puede observar una leve tendencia de correlación en los resultados obtenidos, entre la gravedad de la sepsis y la disminución de los niveles de HDL pero inversamente proporcional con los niveles de triglicéridos, sin embargo no documentó modificaciones en los niveles de colesterol total y LDL. Cabe mencionar que el comportamiento de los triglicéridos en forma inversa no se comenta en la literatura, lo cual podría ser otra línea de investigación a futuro.

CONCLUSIONES

Por los resultados controvertidos y poco contundentes, así como por la falta de investigación en la población latinoamericana, en la cual cabe destacar que representaría un alto impacto económico, considero de suma importancia continuar con la línea de investigación propuesta, cabe aclarar que con las pertinentes modificaciones en el diseño de estudio, principalmente mediante la elaboración de un estudio prospectivo.

PERSPECTIVAS

Considero que la realización de un trabajo prospectivo con una duración de 6 meses a 1 año, en el cual se capten los pacientes con diagnóstico a su ingreso de sepsis independientemente de su etiología, permitirá obtener un número suficiente de casos clínicos, para ser estadísticamente significativo. En base a lo documentado en la literatura, es aconsejable la primera toma de perfil de lípidos durante las primeras 24 hrs. de su ingreso a hospitalización, previo consentimiento informado y nuevamente a las 72hrs., egreso y 3 meses posterior al proceso séptico. Este intervalo de tiempo en la toma del perfil de lípidos permitirá observar el comportamiento en los niveles de las fracciones lipídicas durante la evolución hospitalaria de la sepsis y en ausencia de esta, con un margen considerable de recuperación. Si en dicho estudio se confirma la hipótesis de correlación entre los niveles bajos de colesterol y mayor mortalidad por gravedad en sepsis, repercutirá en la toma de decisiones sobre a cual servicio debe ingresar en base al potencial de evolucionar a etapas de mayor gravedad, implementar medidas terapéuticas preventivas con la finalidad de disminuir los días de estancia intrahospitalaria, gastos de insumos hospitalarios así como el riesgo de infecciones sobre agregadas por microorganismos multirresistentes.

BIBLIOGRAFIA

1. Ruth M.Kleinpell, Brian T.Graves, Michael H. Ackerman. Incidence, Pathogenesis, and Management of Sepsis An Overview. *Crit Care*. 2006; 17(4): 385-393.
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29:1303–1310.
3. Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology:sampling, selection, and society. *Crit Care*. 2004;8(4):222–226.
4. Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care*. 2004;8:R180–R184.
5. Van Gestel A, Bakker J, Veraart CPWM, van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care*. 2004;8:R153–R162.
6. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al: Multiple organ dysfunction score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 2001 23:1638–1652
7. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Inter Med* 1991; 115: 457-69.
8. Backhed F, Normark S, Schweda E, Oscarson S, Richter- Dahlfors A. Structural requirements for TLR4-mediated LPS signalling: a biological role for LPS modifications. *Microbes Infect* 2003; 5: 1057-63.
9. Viriyakosol S, Kirkland T, Soldau K, Tobias P. MD-2 binds to bacterial lipopolysaccharide. *J Endotoxin Res* 2000; 6: 489-91.
10. Blunck R, Scheel O, Muller M, et al. New insights into endotoxin-induced activation of macrophages: involvements of a K⁺ channel in transmembrane signaling. *J Immunol* 2001; 166: 1009-15.
11. Han J, Lee J, Bibbs L, Ulevitch R. A MAP kinase targeted by endotoxin and hyperosmolarity in mammalian cells. *Science* 1994; 265: 808-11.
12. Sweet M, Hume D. Endotoxin signal transduction in macrophages. *J Leukoc Biol* 1996; 60: 8-26.
13. Burger D, Dayer J. High density lipoprotein associated apolipoprotein A-I: the missing link between infection and chronic inflammation? *Autoimmunity Reviews* 2002; 1: 111-7.
14. Liao X, Ma J, Lou B, Wu M. Alteration of the components in serum high density lipoprotein during the acute phase reaction induced by lipopolysaccharide. *Fudan University Journal of Medical Sciences* 2004; 31: 471-4.
15. Brandenburg K, Andra J, Muller M, Koch M, Garidel P. Physicochemical properties of bacterial glycopolymers in relation to bioactivity. *Carbohydr Res* 2003; 338: 2477-89.
16. Brandenburg K, Mayer H, Koch M, et al. Influence of the supramolecular structure of free lipid A on its biological activity. *Eur J Biochem* 1993; 218: 555-63.
17. Seydel U, Oikawa M, Fukase K, Kusumoto S, Brandenburg K. Intrinsic conformation of lipid A is responsible for agonistic and antagonistic activity. *Eur J Biochem* 2000; 267: 3032-9.
18. Levels J, Abraham P, van den Enda, A Deventer, S. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound endotoxin. *Infect Immun* 2001; 69: 2821-8.
19. de Haas C, Poppelier M, van Kessel K, van Strijp J. Serum amyloid P component prevents high-density lipoprotein-mediated neutralization of lipopolysaccharide. *Infectious Immunology* 2000; 68: 4954-60.
20. Reddy R, Chen G, Newstead M, et al. Alveolar macrophage deactivation in murine septic peritonitis: role of interleukin 10. *Infect Immun* 2001; 69: 1394-401.
21. Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways. *Semin Immunol*. 2004; 16: 3-9.
22. Ulevitch R, Johnston A. The modification of biophysical and endotoxic properties of bacterial lipopolisaccharides by serum. *J Clin Invest* 1978; 62: 1313-24.

23. Zhang H, Wu M, Lou B, Chen P. Role of high density lipoprotein in protecting against endotoxin toxicity. *Fudan University Journal of Medical Sciences* 2003; 30: 474-6.
24. Kitchens RL, Thompson PA. Impact of sepsis-induced changes in plasma on LPS interactions with monocytes and plasma lipoproteins: roles of soluble CD14, LBP, and acute phase lipoproteins. *Journal of Endotoxin Research* 2003; 9: 113-8.
25. Pajkrt D, Doran JE, Koster F, et al. Antiinflammatory effects of reconstituted high-density lipoprotein during human endotoxemia. *J Exp Med* 1996; 184: 1601-8.
26. Khovidhunkit W, Memon R, Feingold K, Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *Infect Dis* 2000; 181: 462-72.
27. Cabana V, Lukens J, Rice K, Hawkins T, Getz G. HDL content and composition in acute phase response in three species: triglyceride enrichment, of HDL a factor in its decrease. *J Lipid Res* 1996; 37: 2662-74.
28. Acton S, Rigotti A, Landschulz K, et al. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996; 271: 518-20.
29. de Winther M, van Dijk K, Havekes L, Hofker M. Macrophage scavenger receptor class A-A multifunctional receptor in atherosclerosis. *Atheroscler Thrombos Vascul Biol* 2000; 20: 290-7.
30. Ma J, Liao XL, Lou B, Wu MP. Role of apolipoprotein AI in protecting against endotoxin toxicity. *Biochim Biophys Acta Sin (Shanghai)* 2004; 36: 419-24.
31. Jonas A, Wald JH, Toohill KL, Krul ES, Kezdy KE. Apolipoprotein A-I structure and lipid properties in homogeneous, reconstituted spherical and discoidal high density lipoproteins. *J Biol Chem* 1990; 265: 22123-9.
32. Bergeron J, Frank P, Scales D, et al. Apolipoprotein A-I conformation in reconstituted discoidal lipoproteins varying in phospholipid and cholesterol content. *J Biol Chem* 1995; 270: 27429-38.
33. McGuire K, Davidson W, Jonas A. High yield overexpression and characterization of human recombinant proapolipoprotein A-I. *J Lipid Res* 1996; 37: 1519-28.
34. Jung-Yien Chien, MD; Jih-Shuin Jerng, MD; et al: Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit Care Med* 2005 Vol. 33, No. 8 1688–1693
35. Van Leeuwen HJ, Heezius EC, Dallinga GM, et al: Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003; 31:1359–1366
36. Levels JH, Abraham PR, van Barreveld EP, et al: Distribution and kinetics of lipoproteinbound lipoteichoic acid. *Infect Immun* 2003;71:3280–3284
37. 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
38. Sewnath ME, Levels HH, Oude Elferink R, et al: Endotoxin-induced mortality in bile ductligated rats after administration of reconstituted high-density lipoprotein. *Hepatology* 2000; 32:1289–1299
39. Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M, et al: Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:8–13
40. Cohen J: The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420:885–891
41. 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
42. Henk J. van Leeuwen, MD; Eric C. J. M. Heezius; et all; Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis; *Crit Care Med* 2003 Vol. 31, No. 5
43. Gordon BR, Parker TS, Levine DM, et al: Relationship of hypolipidemia to cytokineconcentrations and outcomes in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2001; 29:1. 1563–1568
44. Gordon BR, Parker TS, Levine DM, et al: Low lipid concentrations in critical illness: Implications for preventing and treating endotoxemia. *Crit Care Med* 1996; 24:584–589
45. Chenaud C, Merlani PG, Roux-Lombard P, et al: Low apolipoprotein A-I level at intensive care unit admission and systemic inflammatory response syndrome exacerbation. *Crit Care Med* 2004; 32:632–637

46. Emancipator K, Csako G, Elin RJ: In vitro inactivation of bacterial endotoxin by human lipoproteins and apolipoproteins. *Infect Immun* 1992; 60:596–601
47. Flegel WA, Baumstark MW, Weinstock C, et al: Prevention of endotoxin-induced monokine release by human low- and high-density lipoproteins and by apolipoprotein A-I. *Infect Immun* 1993; 61:5140–5146

1. Emancipator K, Csako G, Elin RJ: In vitro inactivation of bacterial endotoxin by human lipoproteins and apolipoproteins. *Infect Immun* 1992; 60:596–601
2. Flegel WA, Baumstark MW, Weinstock C, et al: Prevention of endotoxin-induced monokine release by human low- and high-density lipoproteins and by apolipoprotein A-I. *Infect Immun* 1993; 61:5140–5146

ANEXOS

Hoja de captura de datos.

DATOS GENERALES

Nombre: _____ Registro: _____
Apellido paterno Apellido materno Nombre(s)

Género: F M Edad: _____ Fecha Nacimiento: ____ / ____ / ____

Fecha de Ingreso: ____ / ____ / ____ Fecha de Egreso: ____ / ____ / ____

Días de Hospitalización: _____ Días UTI: _____

DATOS CLÍNICOS

Comorbilidades
Preexistentes

HAS	<input type="checkbox"/>	EPOC	<input type="checkbox"/>	ICC	<input type="checkbox"/>
DM	<input type="checkbox"/>	IRC	<input type="checkbox"/>	IAM	<input type="checkbox"/>

Sitio de Infección

Pulmonar	<input type="checkbox"/>	Abdominal	<input type="checkbox"/>	otro	<input type="checkbox"/>
Urinario	<input type="checkbox"/>	SNC	<input type="checkbox"/>		

N° de Fallas orgánicas: _____ Cuales: _____

Procedimiento quirúrgico como causa de ingreso: No Si Cual: _____

DATOS DE LABORATORIO

MICROBIOLOGIA

Microorganismo:

Gram -		Cual	_____
Gram +		Cual	_____
Mixto		Cuales	_____
Cultivos -			_____

PERFIL DE LIPIDOS

	FECHA	FECHA	FECHA	FECHA	FECHA
Colesterol Total mg/dl					
HDL mg/dl					
LDL mg/dl					
Trigliceridos					

EVOLUCION:

Vive: Si No

Fecha Defunción: ____ / ____ / ____

No especificado: _____

OBSERVACIONES
