

Evaluación del nivel de lipoproteínas de altas densidad como predictor de gravedad en la sepsis abdominal

Evaluation of the level of high density lipoproteins as a predictor of severity in abdominal sepsis

Ansony R. Godínez-Vidal¹*, Carlos E. López-Betancourt¹, Gabriela E. Gutiérrez-Uvalle²,

Mariel González-Calatayud², Julio C. Zavala-Castillo² y Noé I. Gracida-Mancilla²

¹Departamento de Cirugía General; ²Clinica de Sepsis Abdominal, Departamento de Cirugía General. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: Las alteraciones en el perfil de lípidos son parte de la respuesta de fase aguda, lo que corresponde a la denominada lipemia de la sepsis. **Objetivo:** Determinar si la concentración sérica de lipoproteínas de alta densidad (HDL) se relaciona con la gravedad y la mortalidad. **Método:** Estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, de pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal, durante el periodo de abril de 2016 a febrero de 2017. Se determinó la gravedad mediante APACHE II, SOFA, Mannheim, CONUT, la presencia de fallas orgánicas y la mortalidad. **Resultados:** Se incluyeron 154 casos, 59 mujeres y 95 hombres. El principal órgano causante de sepsis abdominal fue el apéndice (41.6%). La mortalidad global fue del 14.3%. La presencia de fallas orgánicas fue del 35.1%. El valor medio de HDL se situó en 37.64 mg/dl (desviación estándar: ± 16.16). Los hallazgos, sometidos a verificación estadística mediante la prueba *t* de Student, mostraron significancia entre los casos con SOFA > 4 ($p = 0.01$) y Mannheim > 26 ($p = 0.001$), CONUT > 6 ($p = 0.001$), presencia de fallas orgánicas ($p = 0.001$) y mortalidad ($p = 0.003$). **Conclusión:** Los valores de HDL se relacionan con la gravedad, con el desarrollo de fallas orgánicas y con la mortalidad en la sepsis.

Palabras Clave: Gravedad. Lipoproteínas de alta densidad. Mortalidad. Sepsis.

Abstract

Background: Alterations in the lipid profile are part of the acute phase response, this corresponds to the so-called lipemia of sepsis. **Objective:** To determine if the serum level of high density lipoprotein (HDL) is related to severity and mortality. **Method:** Retrospective, descriptive, cross-sectional study of patients diagnosed with abdominal sepsis. During the period from April 2016 to February 2017. The severity was determined by APACHE II, SOFA, Mannheim, CONUT, the presence of organic faults and mortality. **Results:** We included 154 cases, 59 female and 95 male; The main organ causing abdominal sepsis was the appendix 41.6%. The overall mortality was 14.3%. The presence of organic faults was 35.1%. The mean HDL level was 37.64 mg/dl ($SD \pm 16.16$). The findings, subjected to statistical verification by Student's *t*-test, showed significance among the cases with SOFA > 4 ($p = 0.01$) and Mannheim > 26 ($p = 0.001$), CONUT > 6 ($p = 0.001$), presence of organic failures ($p = 0.001$), and mortality ($p = 0.003$). **Conclusions:** HDL levels are related to severity, with the development of organic failures and mortality in sepsis.

Key Words: Severity. High density lipoprotein. Mortality. Sepsis.

Correspondencia:

*Ansony R. Godínez-Vidal

Dr. Balmis, 148, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc

C.P. 06726, Ciudad de México, México

E-mail: ansony.rvg@gmail.com

0009-7411/© 2018 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 26-03-2018

Fecha de aceptación: 11-05-2018

DOI: 10.24875/CIRU.18000325

Cir Cir. 2020;88(1):1-6

Contents available at PubMed

www.cirugiacircujanos.com

Introducción

Lo más importante es el diagnóstico en las etapas iniciales de la respuesta inflamatoria a la infección, cuantificando su gravedad, por lo que es prioritario identificar síntomas y signos que sugieran la sospecha de sepsis^{1,2}. El valor diagnóstico de los marcadores de inflamación podría diferenciar procesos infecciosos de los que no lo son, y predecir la gravedad de un proceso patológico o enfermedad, permitiendo iniciar un plan terapéutico adecuado y midiendo su respuesta³⁻⁶. Las alteraciones en el perfil de lípidos son parte de la respuesta de fase aguda del organismo, y en el caso de los procesos infecciosos corresponden a la denominada «lipemia de la sepsis»⁷. La reducción de las cifras de colesterol en los procesos sépticos se atribuyen a las endotoxinas de las bacterias, al factor de necrosis tumoral, a la interleucina 2 y al interferón alfa⁸. Así mismo, tanto las lipoproteínas de alta densidad (HDL) (en un 60%) como las de baja densidad (en un 40%) participan en la eliminación de los lipopolisacáridos de las bacterias gram-negativas y del ácido lipoteicoico de las bacterias gram-positivas. El lípido de los lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas es un fuerte inductor de la respuesta inflamatoria del hospedador⁹. Las causas por las cuales hay un decremento de HDL durante un proceso séptico se desconocen, pero se cuenta con diversas hipótesis, como el consumo de las partículas de HDL, el decremento en la síntesis hepática (principalmente en caso de falla hepática) y la redistribución hacia el espacio extravascular¹⁰. Se ha visto que las HDL modulan la respuesta de los macrófagos: a) promueven el flujo de colesterol libre desde los macrófagos, resultando en la supresión de la respuesta inflamatoria inducida por los lipopolisacáridos; y b) son agonistas del regulador transcripcional ATF3, el cual regula a la baja la expresión de moléculas inflamatorias, resultando en una supresión de la respuesta inflamatoria en la sepsis. También se ha demostrado que las moléculas de HDL actúan en las células endoteliales de la siguiente forma: a) inhibiendo las moléculas de adhesión estimuladas por el factor de necrosis tumoral, la interleucina 1 y la trombina; b) activando la óxido nítrico sintasa (el óxido nítrico generado por esta enzima en los vasos pequeños promueve el flujo vascular y evita la trombosis); y c) evitando la activación de la trombosis endotelial promovida por la producción de prostaciclina y

ciclooxygenasa 2, y suprimiendo el factor tisular y la expresión de moléculas de adhesión¹¹.

La sepsis abdominal es una enfermedad grave que pone en peligro la vida y, por lo tanto, requiere aplicar las medidas de tratamiento de inmediato. Dichas medidas dependen de la gravedad del cuadro, la cual se determina de diferentes maneras: mediante escalas clínicas, determinando sus biomarcadores o evaluando las complicaciones, como las fallas orgánicas secundarias y la mortalidad. De los diferentes biomarcadores descritos, muchos de ellos solo se encuentran disponibles en centros de investigación o resultan costosos. La concentración sérica de HDL se ha descrito como indicador de gravedad en diversas enfermedades, incluyendo algunos padecimientos infecciosos, pero no se ha estudiado su utilidad como marcador de gravedad en la sepsis abdominal. La medición de las concentraciones séricas de HDL es una prueba de laboratorio que puede realizarse fácilmente, y es económica y rápida en su obtención. Si se lograra corroborar que la medición de los valores de HDL es una prueba tan sensible y específica como el empleo de pruebas fisiológicas clínicas para determinar la gravedad de la sepsis abdominal, podrían optimizarse el tiempo de diagnóstico y los recursos de las instituciones de atención en salud.

El objetivo de la presente investigación es determinar la utilidad de la concentración sérica de HDL como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal.

Método

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal, de pacientes con diagnóstico de sepsis abdominal por peritonitis secundaria, atendidos durante el periodo de abril de 2016 a febrero de 2017. En todos los casos se determinó la gravedad de la sepsis mediante dos escalas fisiológicas (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* [APACHE II] y *Sepsis related Organ Failure Assessment* [SOFA]), un índice quirúrgico (Mannheim), un índice nutricional (*CONTrolling NUTritional status* [CONUT]), y el desarrollo de fallas orgánicas y la mortalidad. En todos los casos se midió la concentración sérica de HDL. Se dividió la muestra en dos grupos: bajo, con HDL < 29 mg, y alto, con HDL > 30 mg. se empleó este valor como punto de discriminación. Para las escalas y los índices de gravedad se dividieron los casos en leves (APACHE II < 14, SOFA < 3, Mannheim < 25 puntos y CONUT < 5) y graves (APACHE II > 15,

SOFA > 4, Mannheim > 26 y CONUT > 6) (Tabla 1). Se compararon los grupos empleando tablas de 2×2 y se evaluaron las frecuencias mediante la prueba de ji al cuadrado. Para determinar la asociación entre las cifras de HDL y las escalas de gravedad, el desarrollo de fallas orgánicas y la mortalidad, se empleó la prueba t de Student como estadístico de prueba de hipótesis, estableciendo como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 154 casos (59 mujeres y 95 hombres), con una media de edad de 46.9 años (desviación estándar [DE]: ± 18.8). Los órganos causantes de la sepsis abdominal fueron el apéndice (64 casos; 41.6%), el intestino delgado (32 casos; 20.8%), el colon (24 casos; 15.6%), el estómago (10 casos; 6.5%), las vías biliares (9 casos; 5.8%), el útero (4 casos; 2.6%), el riñón (4 casos; 2.6%), el páncreas (3 casos; 1.9%) y otros (4 casos; 2.6%). En 54 pacientes hubo fallas orgánicas (35.1%). Fallecieron 22 pacientes (14.3%) y sobrevivieron 132 (85.7%). En cuanto a las escalas de gravedad evaluadas, se encontró una calificación de APACHE II promedio de 10.4 (DE: ± 6.6), con un mínimo de 1 y un máximo de 37; para la escala SOFA hubo una media de 3.5 (DE: ± 2), con un mínimo de 1 y un máximo de 13; para la escala de gravedad de Mannheim se encontró una media de 18.7 puntos (DE: ± 6.59), con un mínimo de 4 y un máximo de 43; y para la CONUT la media fue de 5.3 (DE: ± 3.5), con un mínimo de 0 y un máximo de 12. Las HDL tuvieron un valor medio de 37.6 mg/dl (DE: ± 16.1). Se procedió a comparar las cifras de HDL contra las escalas de gravedad (Tabla 2). Los hallazgos, sometidos a verificación estadística mediante la prueba t de Student, mostraron significancia estadística entre los casos con HDL < 29 mg/dl y los puntajes de SOFA > 4 ($p = 0.001$) (Fig. 1), Mannheim > 26 ($p = 0.001$) (Fig. 2) y CONUT > 6 ($p = 0.001$) (Fig. 3), pero no con APACHE ($p = 0.079$) (Fig. 4).

Al comparar las cifras de HDL contra la presencia de fallas orgánicas y la mortalidad (Tabla 2) se demostró significancia estadística con HDL < 29 mg/dl y la presencia de fallas orgánicas ($p = 0.001$) (Fig. 5) y con la mortalidad ($p = 0.003$) (Fig. 6).

Discusión

En este estudio se comparó la concentración sérica de HDL en pacientes con sepsis abdominal,

Tabla 1. Clasificación en casos leves y graves

Indicador de gravedad	Graves	Leves
APACHE II	> 15	< 14
SOFA	> 4	< 3
Mannheim	> 26	< 25
CONUT	> 6	< 5
Fallas orgánicas	Con fallas	Sin fallas
Desenlace	Fallecido	Vivo

Tabla 2. Lipoproteínas de alta densidad contra las escalas de gravedad, la presencia de fallas orgánicas y la mortalidad

Variable	Gravedad por HDL		p	OR
	Graves HDL < 29 mg/dl Media (DE)	Leves HDL > 30 mg/dl Media (DE)		
APACHE II	12.6 (7.3)	9.4 (6.0)	0.079	-
SOFA	4.1 (2.3)	3.3 (1.7)	0.001	0.4
IPM	22.2 (8.1)	16.9 (8.4)	0.001	0.25
CONUT	8.5 (2.7)	3.8 (2.8)	0.001	0.06
Mortalidad	11/49 (22.4%)	14/114 (12.3%)	0.003	0.33
Fallas orgánicas	25/50 (50%)	29/104 (27.9%)	0.001	2.5

DE: desviación estándar; HDL: lipoproteínas de alta densidad; IPM: índice de Mannheim; OR: odds ratio.

contrastándola contra los puntajes de gravedad obtenidos en las escalas de gravedad SOFA, APACHE II, Mannheim y CONUT, y con la presencia de fallas orgánicas y mortalidad.

Unos de los pioneros en la investigación de los valores de HDL fueron Chien, et al.¹², quienes estudiaron 63 pacientes con sepsis de origen pulmonar y encontraron que concentraciones > 25 mg/dl tenían una supervivencia del 100%. Contreras, et al.⁷ reportan que unas cifras de colesterol HDL < 20 mg/dl son un criterio predictor independiente de mortalidad a 30 días, incluso superando el valor predictor de la evaluación APACHE II; así mismo, comentan que valores bajos de apolipoproteína A-I constituyen un marcador independiente de mortalidad a 90 días con un riesgo relativo que supera los puntajes clínicos SOFA y MELD (*Model for End-stage Liver Disease*), los cuales indican la gravedad de la enfermedad hepática crónica. Roveran, et al.¹³ encontraron que los pacientes con sepsis y valores bajos de HDL (< 33.06 mg/dl) tenían mayor riesgo de presentar insuficiencia renal aguda en estadio 2 o 3 de KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) relacionada con el

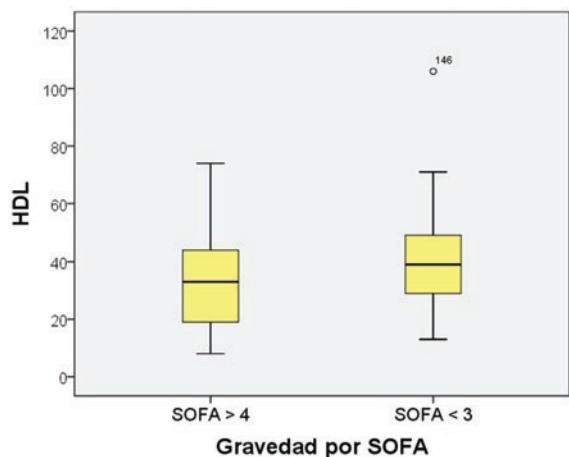


Figura 1. Relación entre las cifras de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la escala SOFA. Se aprecia que, a menor valor de HDL, mayor puntaje SOFA.

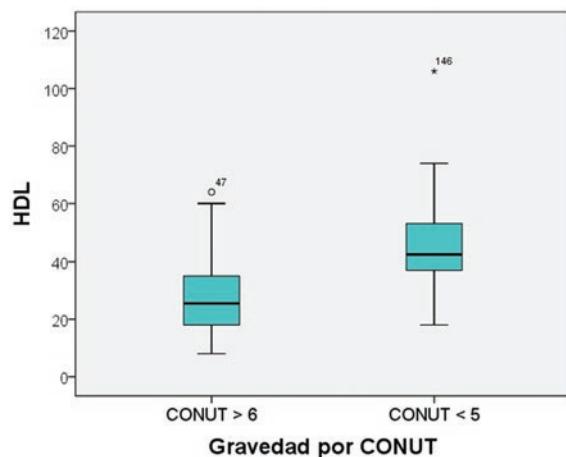


Figura 3. Relación entre las cifras de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y CONUT. Se aprecia que, a menor valor de HDL, mayor calificación de CONUT.

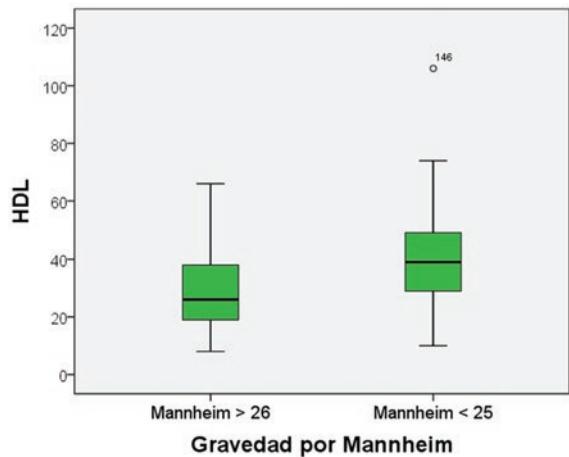


Figura 2. Relación entre las cifras de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la escala Mannheim. Se aprecia que, a menor valor de HDL, mayor puntaje de Mannheim.

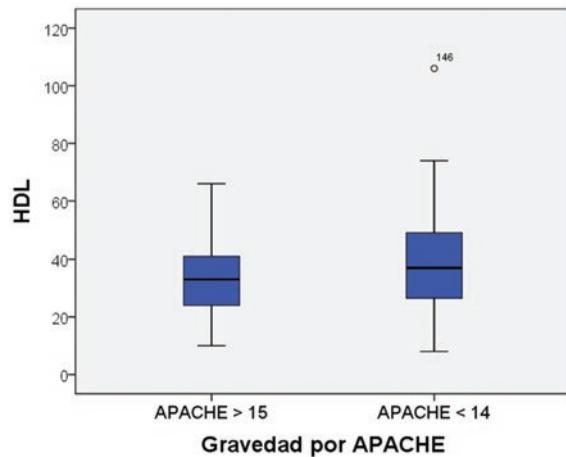


Figura 4. Relación entre las cifras de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y APACHE. Se aprecia que, a menor valor de HDL, mayor puntaje de APACHE, pero sin significancia estadística.

proceso séptico. Esto concuerda con la presente investigación, en la que el valor de HDL < 30 mg/dl se correlacionó con la presencia de falla orgánica ($p = 0.001$). Cirstea, et al.¹⁴ realizaron un estudio con 200 pacientes con sepsis en el cual encontraron que valores bajos de HDL (< 25 mg/dl) eran un factor independiente asociado con la falla orgánica múltiple y el aumento de la mortalidad a 28 días. Nosotros encontramos un aumento en la mortalidad con HDL < 30 mg/dl ($p = 0.003$), por lo que se deberán diseñar nuevas terapias y redirigir recursos para esta población de riesgo. Tanaka, et al.¹⁰ estudiaron 75 pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos y encontraron que en los pacientes sépticos la gravedad de la enfermedad, calculada por la escala SOFA, estuvo asociada inversamente con las cifras de HDL; así mismo, observaron un aumento de la mortalidad

en los pacientes con cifras < 7.72 mg/dl comparado con un puntaje SOFA > 6 en los primeros 3 días. De la misma manera, en nuestro estudio hubo correlación con la escala SOFA, pero el punto de corte para esta fue de 4, con resultado significativamente estadístico. Nosotros no consideramos como variable los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, lo cual al final se traduce en mayores costos y un aumento de la morbilidad, y esto reviste importancia en la actualidad, cuando se busca que la medicina sea costo-efectiva, motivo por el cual se encuentran investigaciones en fase 2 y 3 para promover el aumento de las concentraciones de HDL y de apolipoproteína A1.

Cabe señalar que nuestro estudio solo se enfocó a pacientes con sepsis abdominal, mientras que en la mayoría de los estudios revisados no se encontró una

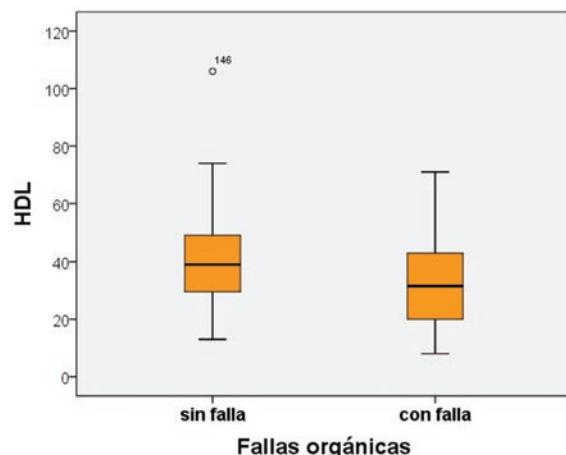


Figura 5. Relación entre las cifras de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la presencia de fallas orgánicas. Se aprecia que, a menor valor de HDL, mayor presencia de fallas orgánicas.

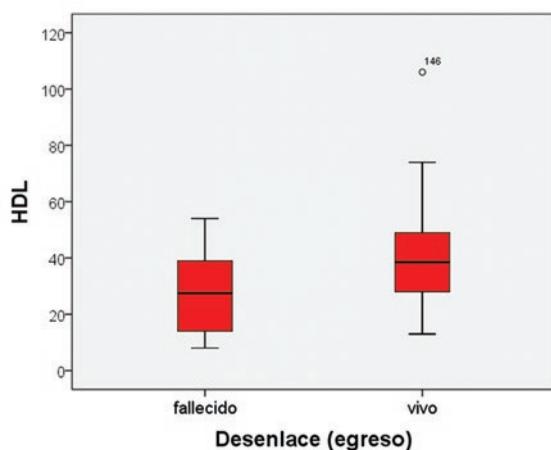


Figura 6. Relación entre las cifras de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y Mortalidad. Se aprecia que, a menor valor de HDL, mayor mortalidad.

categorización selectiva para un proceso séptico abdominal; esto, aunado a la heterogeneidad de la muestra, hace que los valores difieran de los publicados, con diversos puntos de corte para las concentraciones de HDL. Nuestra investigación es la primera en correlacionar las cifras de HDL con escalas pronósticas de morbilidad, como lo son la CONUT y la Mannheim. En la primer escala es de esperar que los pacientes con riesgo de desnutrición tengan un aumento en la morbimortalidad debido a que uno de los parámetros medidos es el colesterol total, el cual, como ya se describió previamente, tiene implicaciones en el proceso séptico y debido a la movilización hepática se encontrará en decremento; así mismo, en pacientes con falla orgánica, el hígado no podrá realizar adecuadamente esta función, y también el aumento en el catabolismo y el ayuno prolongado afectan directamente al

paciente y su pronóstico, por lo que la nutrición temprana, ya sea de manera enteral o parenteral, desempeña un papel importante en el tratamiento actual de la sepsis. La segunda escala, la de Mannheim, evalúa la necesidad de reoperación de un paciente y con ella encontramos que existe una correlación inversa con una cifra de HDL < 29.9 mg/dl ($p = 0.001$), lo cual traduce un proceso séptico mayor que requiere más intervenciones quirúrgicas, aumentando así el estado catabólico y, por ende, incrementando la morbimortalidad. Nosotros encontramos que los valores bajos de HDL aumentan la mortalidad de los pacientes. Reportamos una mortalidad del 14.3%. Al analizar los datos, las concentraciones de HDL en sangre son inversamente proporcionales a la presencia de fallas orgánicas y a la mortalidad. Los valores de HDL se correlacionaron de manera significativa con el puntaje de Mannheim, de SOFA y de CONUT para determinar la gravedad, pero no hubo significancia estadística con las calificaciones de APACHE II.

Conclusión

Los valores de HDL se asocian de manera negativa con la morbilidad del paciente con un punto de corte de 30 mg/dl en comparación con las escalas de gravedad SOFA, Mannheim y CONUT, con un impacto en la mortalidad del paciente. Así mismo, con HDL < 30 mg/dl se encuentra un riesgo aumentado de presentar una falla orgánica, con las implicaciones que esto conlleva en la sobrevida del paciente. Así pues, la determinación de las HDL es útil para predecir la gravedad y la mortalidad en los pacientes con sepsis abdominal.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento

informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29:530-8.
2. León Gil C, García-Castrillo Riesgo L, Moya Mir M, Artigas Raventós A, Borges Sa M, Candewl Gonzalez FJ, et al. Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los servicios de urgencias hospitalarios. Documento de consenso (SEMES-SEMICYUC). *Med Intensiva.* 2007;31:375-87.
3. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, et al. Measures, markers and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the fifth Toronto sepsis roundtable. Toronto, Ontario, Canada. *Crit Care Med.* 2003;31:1560-7.
4. Marshall JC, Reinhart K. For the International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37:2290-8.
5. Ventetuolo CE, Levy MM. Biomarkers: diagnosis and risk assessment in sepsis. *Clin Chest Med.* 2008;29:591-603.
6. Gerlach H, Toussaint S. Sensitive, specific, predictive. statistical basics: how to use biomarkers. *Crit Care Clin.* 2011;27:215-27.
7. Contreras S, Varas P, Awad F, Busso D, Rigotti A. Papel protector de las lipoproteínas de alta densidad en sepsis: aspectos básicos e implicaciones clínicas. *Rev Chilena Infectol.* 2014;31:34-43.
8. Walley K. Role of lipoproteins and proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in endotoxin clearance in sepsis. *Curr Opin Crit Care.* 2016;22:464-9.
9. Guirgis FW, Donnelly JP, Dodani S, Howard G, Safford MM, Levitan EB. Cholesterol levels and long-term rates of community-acquired sepsis. *Crit Care.* 2016;20:408.
10. Tanaka S, Labreuche J, Drumez E, Harrois A, Hamada S, Vigué B, et al. Low HDL levels in sepsis versus trauma patients in intensive care unit. *Ann Intensive Care.* 2017;7:60.
11. Morin EE, Guo L, Schwendeman A, Li X-A. HDL in sepsis – risk factor and therapeutic approach. *Front Pharmacol.* 2015;6:244.
12. Chien JY, Jerng JS, Yu CJ, Yang PC. Low serum level of high density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit Care Med.* 2005;33:1688-93.
13. Roveran Genga K, Lo C, Cirstea M, Zhou G, Walley KR, Russell JA, et al. Two-year follow-up of patients with septic shock presenting with low HDL: the effect upon acute kidney injury, death and estimated glomerular filtration rate. *J Intern Med.* 2017;281:518-29.
14. Cirstea M, Walley KR, Russell JA, Brunham LR, Genga KR, Boyd JH. Decreased high density lipoprotein level is an early prognostic marker for organ dysfunction and death in patients with suspected sepsis. *J Crit Care.* 2017;38:289-94.