

# Lipoproteínas de Alta Densidad disminuidas en sepsis: un factor asociado a peor pronóstico

## Low High-Density Lipoproteins in sepsis: an associated factor with worst prognosis

Carlos Tejada-Jaraba<sup>1</sup>, Akbal Echtay-Martínez<sup>2</sup>, Cristobal Espinoza-Díaz<sup>3</sup>, Ana Herrera-Castillo<sup>4</sup>, Roberto Añez<sup>5</sup> y Juan Salazar<sup>6</sup>\*

<sup>1</sup> Hospital General del Sur "Dr. Pedro Iturbe". Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela

<sup>2</sup> Centro Médico de Cabimas. Cabimas, Venezuela

<sup>3</sup> Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador

<sup>4</sup> Universidad Técnica de Machala. Machala, Ecuador

<sup>5</sup> Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>6</sup> Centro de Investigaciones Endocrino Metabólicas Dr. Félix Gómez. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela

\* **Dirigir correspondencia a:** juanjsv18@hotmail.com

### RESUMEN

**Introducción:** La sepsis es una entidad clínica frecuente que causa una alta morbimortalidad en la población adulta que acude a los servicios de urgencia, la respuesta inflamatoria desregulada que la caracteriza puede ser modulada por los niveles de colesterol unido a lipoproteína de alta densidad (HDL-C), por lo cual el objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre los niveles de HDL-C y las complicaciones en pacientes con diagnóstico de sepsis. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio observacional, transversal con un diseño no experimental, cuya población estuvo conformada por 60 sujetos de ambos géneros con diagnóstico de sepsis. Los datos se recogieron mediante un formulario que incluyó: datos de identificación, datos clínicos como: presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, puntaje en escala de Glasgow y datos de laboratorio, leucocitos, nivel de HDL-C, creatinina, bilirrubina total, plaquetas, diuresis, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, y tiempos de coagulación. **Resultados:** Del total de la muestra, el 58,3% (n=35) presentó complicaciones como shock séptico o fallo multiorgánico, con un mayor porcentaje en aquellos con HDL-C más bajas (HDL-C <30mg/dl: 82,8% vs HDL-C ≥30: 35,5% ( $\chi^2=13,78$ ; p<0,01). De igual forma, este grupo requirió mayor uso de agentes vasoactivos ( $\chi^2=36,47$ ; p<0,01). Mientras que parámetros clínicos tales como presión arterial sistólica, escala coma de Glasgow, plaquetas y PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> presentaron un promedio menor en los pacientes con HDL-C <30 mg/dl. **Conclusión:** Los niveles séricos de HDL-C < 30 mg/dl se asociaron a un mayor porcentaje de pacientes que evolucionaron a shock séptico, requerimiento de agentes vasoactivos y fallo multiorgánico.

**Palabras clave:** Sepsis; Lipoproteínas, HDL2; Shock séptico; Insuficiencia Multiorgánica

### ABSTRACT

**Introduction:** Sepsis is a frequent disease that cause a high morbidity and mortality in the adult population that consult to the emergency services, the dysregulated inflammatory response that characterizes it can be modulated by high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels, thus the objective of this study was to determine the association between HDL-C levels and complications in patients with sepsis diagnosis. **Materials and Methods:** An observational, cross-sectional study was carried out with a non-experimental design, whose population were 60 subjects of both genders with sepsis diagnosis. The data was collected using a form that included: identification data, clinical data such as: blood pressure, heart rate, respiratory rate, Glasgow coma scale and laboratory data: leukocytes, HDL-C level, creatinine, total bilirubin, platelets, diuresis, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, and coagulation profile. **Results:** Of the total sample, 58.3% (n=35) presented complications such as septic shock or multi-organ failure, with a higher percentage in those with lower HDL-C (HDL-C <30mg/dl: 82.8% vs HDL-C ≥30: 35.5% ( $\chi^2=13.78$ , p<0.01). Similarly, this group required greater use of vasoactive agents ( $\chi^2=36.47$ , p<0.01). While clinical parameters such as systolic blood pressure, Glasgow coma scale, platelets and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> showed a lower average in patients with HDL-C <30 mg/dl. **Conclusion:** Serum levels of HDL-C<30 mg/dl were associated with a higher percentage of patients that evolved to septic shock, requirement of vasoactive agents and multi-organ failure

**Keywords:** Sepsis; Lipoproteins, HDL2; Shock Septic; Multiple Organ Failure

### Proceso editorial

Recibido: 14 06 20

Aceptado: 07 03 20

Publicado: 09 10 20

[DOI 10.17081/innosa.92](https://doi.org/10.17081/innosa.92)

©Copyright2020.

Tejada-Jaraba<sup>1</sup> et al.



## I. INTRODUCCIÓN

La sepsis se define como una entidad clínica caracterizada por la existencia de disfunción de órganos con alto riesgo de mortalidad, causada por una respuesta anormal del huésped ante una infección, la cual al no aplicar la terapéutica adecuada conllevaría a un estado de Shock Séptico, definido como la presencia de irregularidades metabólicas y circulatorias que conducen a un mayor porcentaje de mortalidad, identificándose por hipotensión persistente que requiere vasopresores y niveles elevados lactato sérico a pesar de la reposición de volumen adecuado (1).

En los Estados Unidos, se reporta una incidencia anual entre aproximadamente 300 a 1000 casos por cada 100.000 personas con una mortalidad que sobrepasa el 40%, estas cifras son similares a las mostradas en los países europeos, siendo las infecciones respiratorias la principal etiología. Los datos sobre incidencia en países en desarrollo y Latinoamérica son escasos, encontrándose dos estudios epidemiológicos en Brasil y Colombia que reportan una mortalidad de 47% y 22%, respectivamente (2).

A pesar de las complicaciones que conlleva la sepsis desde el punto de vista de morbimortalidad, se han creado protocolos que se actualizan periódicamente cuyo propósito es disminuir las consecuencias originadas por el cuadro clínico. Dentro de los mismos se han sugerido un amplio rango de marcadores biológicos para su diagnóstico precoz y pronóstico, que incluyen temperatura, leucocitos, velocidad de sedimentación globular, entre otros; los cuales ofrecen muy poca sensibilidad y especificidad. Así mismo, otros indicadores como la proteína C reactiva, procalcitonina y Factor de Necrosis Tumoral alfa, también han sido sugeridos como biomarcadores de sepsis, pero no son ideales ya que son de difícil accesibilidad y no son útiles para diferenciar entre una persona infectada y no infectada (3).

En las dos últimas décadas diversos estudios han comprobado el papel que median de las lipoproteínas, especialmente el colesterol unido a Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL-C) en los procesos inflamatorios (4); incluso se ha evidenciado que los niveles bajos de HDL-C se asocian inversamente con la gravedad la sepsis y se correlaciona con una exagerada respuesta inflamatoria sistémica (5, 6). Debido a que la sepsis es uno de los motivos de ingreso más frecuentes en los centros hospitalarios de nuestra región, ante el alto riesgo de morbimortalidad que esta origina en los sujetos afectados y la falta de estandarización de los marcadores pronósticos a solicitar en el contexto clínico. El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre los niveles de lipoproteína de alta densidad y las complicaciones en pacientes con diagnóstico de sepsis de un hospital de la ciudad de Maracaibo, Venezuela.

## II. MÉTODOS

2.1. Diseño del estudio y selección de la muestra. Se realizó un estudio observacional transversal con un diseño no experimental, en 60 pacientes que acudieron al servicio de Emergencia del Hospital General del Sur “Dr. Pedro Iturbe” de la ciudad de Maracaibo y que fueron ingresados por el Servicio de Medicina Interna de dicha institución, con diagnóstico de sepsis, durante el período comprendido entre diciembre 2016 y agosto 2017. La selección de

la muestra del presente estudio se realizó a través de un muestreo no probabilístico intencional consecutivo, en sujetos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: pacientes adultos de ambos sexos, con diagnóstico clínico de sepsis, o estudio paraclínico que orientara el origen infeccioso (uroanálisis, coproanálisis o radiografía de tórax); mientras que los criterios de exclusión fueron la presencia de descompensación aguda de enfermedades de base como: cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar hiperglucémico, exacerbación aguda de EPOC, crisis de asma, ictus, síndrome coronaria agudo.

2.2. Evaluación clínica de los participantes. Los datos fueron recolectados a través de un instrumento diseñado por el autor y validado por los especialistas del servicio de Medicina Interna del hospital, a cada uno de los pacientes seleccionados o a sus familiares se les explicó detalladamente el estudio a llevar a cabo y la finalidad del mismo, posteriormente se solicitó su consentimiento informado, y una vez aprobada la inclusión se les aplicó el formulario.

En el mismo se interrogaba: edad, género (masculino o femenino), diagnóstico de ingreso, comorbilidades (cáncer, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes e insuficiencia cardíaca).

En el examen físico inicial se cuantificó la presión arterial con un equipo semiautomático Omrom HEM-712 validado (Vernon Hills, Illinois, EUA), utilizando encada uno de los registros el brazalete regular, frecuencia cardíaca (cuantificada mediante auscultación con estetoscopio marca Littman con el paciente acostado y en reposo), frecuencia respiratoria, temperatura (cuantificada mediante termómetro digital MC-245 de OMRON) y escala coma Glasgow.

2.3. Estudios de laboratorio. Se extrajo de la región antecubital 5 mL de sangre con una jeringa desechable, la cual fue recolectada en un tubo seco y en un tubo con anticoagulante EDTA, del cual se determinó conteo de glóbulos blancos y plaquetas, creatinina, urea, bilirrubina y tiempo de protrombina. Asimismo, se tomó muestra de sangre arterial para la determinación de pH y gases arteriales (especialmente los valores de PaO<sub>2</sub>, para el cálculo del índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>). La determinación de recuento leucocitario y conteo plaquetario se realizó de manera automatizada, utilizando un analizador hematológico marca Coulter, mientras que las muestras de química sanguínea se analizaron por medio de espectrofotometría mediante autoanalizador BT 300 plus de Wiener, todas las muestras fueron procesadas en el laboratorio del hospital.

2.4. Variables de seguimiento. Todos los pacientes fueron valorados en el servicio de emergencia y manejados de acuerdo a los lineamientos de la campaña de supervivencia de la sepsis para el año 2016 (7), iniciándose terapia con agentes vasoactivos (norepinefrina o dopamina) en caso de hipotensión sostenida pese a resucitación con fluidoterapia adecuada, durante la estancia intrahospitalaria se cuantificó el número de sujetos que evolucionó a shock séptico y fallo multiorgánico. Los criterios del puntaje de evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA, por sus siglas ingles) fueron: sistema respiratorio (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), coagulación (niveles séricos plaquetarios), hígado (bilirrubina), cardiovascular (presión arterial media o requerimiento de agentes vasoactivos), sistema nervioso central (escala coma de Glasgow), renal (creatinina o gasto urinario) (1).

2.5. Análisis estadístico. Los resultados cuantitativos fueron expresados como media±DE, y los cualitativos en cifras absoluta y porcentajes. Se utilizó la prueba de t-Student para evaluar

diferencias entre variables continuas y Chi cuadrado para evaluar asociación entre variables categóricas, la correlación entre variables cuantitativas se analizó mediante la prueba de correlación de Pearson. El nivel alfa se fijó en 0,05, todos los análisis se realizaron mediante el uso del programa estadístico SPSS versión 19 para Windows. (Chicago IL).

**Tabla 1.** Características clínicas durante el ingreso hospitalario según HDL-C.

	HDL-C (mg/dl)						$\chi^2$ (P)*
	<30		≥30		Total		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Sexo</b>							0,26 (0,61)
Femenino	15	51,7	14	45,2	29	48,3	
Masculino	14	48,3	17	54,8	31	51,7	
<b>Grupos Etarios (años)</b>							3,77 (0,15)
<40	6	20,7	11	35,5	17	28,3	
40-59	11	37,9	14	45,2	25	41,7	
≥60	12	41,4	6	19,4	18	30,0	
<b>Diagnóstico</b>							2,83 (0,42)
Infección Urinaria	13	44,8	13	41,9	26	43,3	
Infección Enteral	10	34,5	8	25,8	18	30,0	
Infección de piel y partes blandas	5	17,2	10	32,3	15	25,0	
Infección Respiratoria	1	3,4	0	0,0	1	1,7	
<b>Comorbilidades</b>							8,06 (0,33)
Ninguna	12	41,4	16	51,6	28	46,7	
Hipertensión	4	13,8	3	9,7	7	11,7	
Diabetes	4	13,8	4	12,9	8	13,3	
Hipertensión - Diabetes	4	13,8	6	19,4	10	16,7	
Hipertensión - ERC	0	0,0	1	3,2	1	1,7	
VIH	4	13,8	0	0,0	4	6,7	
EPOC	0	0,0	1	3,2	1	1,7	
Neoplasia	1	3,4	0	0,0	1	1,7	

ERC: Enfermedad Renal Crónica; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

\*Prueba Chi Cuadrado

**Fuente:** Elaboración propia

2.6. Aspectos éticos. Se solicitó un consentimiento informado a cada participante. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital General del Sur (HGS-CBE-201716).

### III. RESULTADOS

De los 60 pacientes evaluados, 51,7% (n=31) fueron hombres, la edad promedio de la población general fue  $50,1 \pm 17,4$  años. El grupo etario más frecuente fue 40-59 años (41,7%; n=25), así como la infección de origen urinario (43,3%; n=26) y la ausencia de comorbilidades (46,7%; n=28). La distribución de sujetos de acuerdo a las características clínicas durante el ingreso hospitalario y niveles de HDL-C se muestra en la **Tabla 1**.

En la **Tabla 2** se observa que del total de pacientes, 58,3% (n=35) presentaron shock séptico o fallo multiorgánico, con un mayor porcentaje en aquellos con HDL-C más bajas (HDL-C <30mg/dl: 82,8% vs HDL-C  $\geq 30$ : 35,5%;  $\chi^2=13,78$ ;  $p<0,01$ ). De igual forma, este grupo requirió mayor uso de agentes vasoactivos ( $\chi^2=36,47$ ;  $p<0,01$ ).

**Tabla 2.** Características clínicas durante la estancia intrahospitalaria según HDL-C.

	HDL-C (mg/dl)						$\chi^2$ (P)*
	<30		$\geq 30$		Total		
	n	%	n	%	n	%	
<b>Complicaciones</b>							13,78 (<0,01)
Ninguna	5	17,2	20	64,5	25	41,7	
Shock Séptico - FMO	24	82,8	11	35,5	35	58,3	
<b>Uso de Vasoactivos</b>							36,47 (<0,01)
No	6	20,7	30	96,8	36	60,0	
Dopamina	16	55,2	0	0,0	16	26,7	
Norepinefrina	7	24,1	1	3,2	8	13,3	

FMO: Fallo Multiorgánico.

\*Prueba Chi Cuadrado

**Fuente:** Elaboración propia

Los parámetros clínicos y de laboratorio en la población general y según género se muestran en la **Tabla 3**, con un promedio de  $PaO_2/FiO_2$  más bajo en las mujeres (Femenino:  $338,1 \pm 156,2$  vs Masculino:  $400,5 \pm 135,7$ ;  $p=0,05$ ). Por su parte, en la **Tabla 4** se observan los mismos parámetros pero según el nivel de HDL-C, con valores más bajos de presión arterial sistólica, escala coma de Glasgow, plaquetas y  $PaO_2/FiO_2$  en aquellos con HDL-C <30 mg/dl.

**Tabla 3.** Parámetros clínicos y de laboratorio según género.

	Femenino (n=29)	Masculino (n=31)	Total (n=60)
	Media±Desviación Estándar	Media±Desviación Estándar	Media±Desviación Estándar
Edad (años)	48,7±16,7	51,4±18,2	50,1±17,4
Frecuencia Respiratoria (rpm)	26,1±5,8	25,1±5,6	25,6±5,6
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	79,6±15,2	80,9±13,4	80,3±14,2
Escala Coma de Glasgow	14±2	13±2	14±2
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	229931,0±139836,4	232709,7±138556,4	231366,7±137998,4
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	338,1±156,2	400,5±135,7	370,3±148,1
Creatinina (mg/dL)	2,2±1,7	2,1±2,5	2,1±2,1
Bilirrubina (mg/dL)	1,0±1,3	0,9±1,2	1,0±1,2

Fuente: Elaboración propia

**Tabla 4.** Parámetros clínicos y de laboratorio según nivel de HDL-C.

	HDL-C (mg/dl)		P*
	<30	≥30	
	Media±Desviación Estándar	Media±Desviación Estándar	
Frecuencia Respiratoria (rpm)	26,4±5,7	24,8±5,5	0,26
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	73,9±12,7	85,5±11,1	<0,01
Escala Coma de Glasgow	13±3	14±2	0,03
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /L)	167069,0±107508,1	249971,1±120889,4	<0,01
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	294,4±132,9	423,2±123,4	<0,01
Creatinina (mg/dL)	2,5±1,6	2,0±2,4	0,32
Bilirrubina (mg/dL)	1,2±1,6	0,7±0,6	0,14

\*Prueba t-Student

Fuente: Elaboración propia

Al evaluar el grado de correlación entre los niveles de HDL-C y el SOFA, se observa una correlación inversa  $r = -0,62$  ( $P < 0,01$ ); mientras que entre los componentes de SOFA, la presión arterial sistólica, conteo plaquetario, y  $PaO_2/FiO_2$  mostraron el mayor grado de correlación con el valor de HDL-C (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Correlación de Pearson entre componentes de SOFA y HDL-C.

	<b>HDL-C</b>
	<b>r (P)</b>
<b>Población General</b>	
SOFA	-0,62 (<0,01)
Frecuencia Respiratoria (rpm)	-0,11 (0,39)
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	0,51 (<0,01)
Escala Coma de Glasgow	0,31 (0,02)
Plaquetas ( $10^9/L$ )	0,48 (<0,01)
$PaO_2 / FiO_2$	0,46 (<0,01)
Creatinina (mg/dL)	-0,19 (0,15)
Bilirrubina (mg/dL)	-0,30 (0,02)

**Fuente:** Elaboración propia

#### IV. DISCUSIÓN

En la última década la investigación y el conocimiento entorno a las bases fisiopatológicas de la sepsis ha crecido considerablemente, sin embargo el pronóstico y desenlace de los pacientes afectados por este complejo síndrome sigue siendo sombrío en las unidades de cuidados intensivos tanto de países desarrollados como de países en vías de desarrollo. Esta investigación demuestra la relación inversa que existe entre los niveles de HDL-C y el pronóstico de pacientes ingresados con sepsis en el servicio de medicina interna de un hospital de tercer nivel de Venezuela, siendo una de las relaciones con mayor cantidad de estudios en el campo de la medicina crítica.

En este sentido, diversos reportes clínicos y experimentales han demostrado que el metabolismo lipídico muestra una estrecha relación con la inflamación sistémica propia del cuadro séptico (8, 9). Esta relación tiene su origen especialmente en una disfunción tanto cuantitativa como cualitativa de las HDL-C, con un aumento en las proteínas de fase aguda como amiloide sérico A y fosfolipasa A2 secretora, así como un descenso en los niveles de fosfolípidos y apo A-I (10). Todo esto mediado por la endotoxemia ocasionada por el lipopolisacárido de la membrana de bacterias gram-negativas o por el ácido lipotécico de la

pared de bacterias gram-positivas, este escenario conlleva a una respuesta inmune alterada, una respuesta de fase aguda deficiente e incluso fenómenos autoinmunitarios (11).

Inicialmente es importante considerar que el punto de corte a partir del cual se observaron peores resultados durante la estancia intrahospitalaria fue de 30mg/dl, valor que difiere del mostrado por Shor et al., en un análisis retrospectivo de pacientes hospitalizados en el centro médico Edith Wolfson de Israel, quienes evidenciaron un incremento en la presencia de sepsis, malignidad y muerte en aquellos con HDL-C  $\leq 20$  mg/dl (12). Un nivel similar ha sido descrito por Chien et al., quienes en un estudio de cohorte prospectivo observacional en 63 pacientes con sepsis severa evidenciaron que valores  $\leq 20$  mg/dl en el primer día se asociaron con un incremento en la mortalidad y resultados adversos clínicos (13). En contraparte, Rodríguez et al., plantean un nivel más elevado de HDL-C ( $\geq 38.5$  mg/dl), el cual se asoció de forma independiente con un menor riesgo de complicaciones infecciosas pero en pacientes con eventos cerebrovasculares isquémicos españoles en un estudio observacional de 5 años (14). Esta variabilidad en los resultados demuestra la influencia de diversos factores en el punto de corte seleccionado entre ellos: edad, grupo étnico, severidad de la sepsis de los pacientes evaluados, comorbilidades y condicionantes que influyan sobre el valor basal de HDL, entre otros.

En este sentido, los hallazgos evidenciados muestran que previo a los resultados adversos sobre mortalidad, también existe asociación de los bajos niveles de HDL-C y la progresión a shock séptico, fallo multiorgánico y requerimiento de agentes vasoactivos. Esta relación es de suma importancia para el clínico ya que justifica la evaluación de los parámetros lipídicos en el paciente que ingrese con criterios de sepsis, especialmente HDL-C, considerando su fácil y accesible determinación.

De igual manera es importante destacar los parámetros que mostraron una disminución en sus valores según el nivel de HDL-C (presión arterial sistólica, escala coma de Glasgow, plaquetas, y relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ), evidenciándose además que la mayoría de variables que conforman el SOFA se correlacionan con los valores de HDL-C, incluso mostrando una correlación negativa con el propio puntaje SOFA. Esto difiere de los hallazgos de Atogo-Asse et al., quienes en un estudio prospectivo en 164 pacientes críticamente enfermos de Reino Unido con fallo hepático agudo o reagudización de un fallo crónico, demuestran únicamente correlación entre HDL-C y bilirrubina, así como HDL-C y puntaje SOFA en paciente con fallo crónico agudizado (15). Sería interesante valorar en futuros estudios prospectivos la influencia de estas variables en los puntajes pronósticos relacionados a sepsis.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra el diseño transversal que imposibilita establecer relación de causalidad entre los factores, así como el tamaño muestral que dificulta la realización de análisis multivariante debido a la amplia variabilidad obtenida al aplicarlos.

## V. CONCLUSIONES

En esta muestra de pacientes ingresados con sepsis en el servicio de medicina interna del Hospital General del Sur, en Maracaibo, Venezuela; los sujetos con niveles séricos de HDL-C  $< 30$  mg/dl se asociaron a un mayor porcentaje de evolución a shock séptico, requerimiento de agentes vasoactivos y fallo multiorgánico. Asimismo estos pacientes presentan promedios más bajos de presión arterial sistólica, escala coma de Glasgow, plaquetas y  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ;

observándose además una correlación negativa entre el nivel de HDL-C y el puntaje SOFA, específicamente con estos 4 componentes de la puntuación.

**Contribución de los autores:** Conceptualización, C.T. y A.E.; metodología, C.T. y A.E.; análisis formal, J.S y R.A.; investigación, C.T. y A.E.; curación de datos, J.S y R.A.; escritura: preparación del borrador original, C.E. y A.H.; escritura: revisión y edición, J.S.; Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito

**Fondos:** Esta investigación no recibió fondos externos.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Singer M, Deutschman C, Warren Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. DOI: [10.1001/jama.2016.0287](https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287)
2. Kempker JA., Martin GS. The Changing Epidemiology and Definitions of Sepsis. *Clin Chest Med*. 2016;37(2):165-79. DOI: [10.1016/j.ccm.2016.01.002](https://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.01.002)
3. Biron BM, Lomas-Neira JL. Biomarkers for Sepsis: What Is and What Might Be? *Biomark Insights*. 2015; 10(Suppl 4): 7–17. DOI: [10.4137/BMI.S29519](https://doi.org/10.4137/BMI.S29519)
4. Salazar J, Cabrera M, Ramos E, Olivar L, Aguirre M, Rojas J, et al. [HDL-C y riesgo de aterosclerosis](#). *Diabetes Internacional*. 2013;5(2):42-54.
5. Contreras S, Varas P, Awad F, Busso D, Rigotti A. Papel protector de las lipoproteínas de alta densidad en sepsis: aspectos básicos e implicancias clínicas. *Rev Chilena Infectol*. 2004;31 (1): 34-43. DOI: [10.4067/S0716-10182014000100005](https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000100005)
6. Morin EE, Guo L, Schwendeman A, Li XA. HDL in sepsis - risk factor and therapeutic approach. *Front Pharmacol*. 2015;6:244. DOI: [10.3389/fphar.2015.00244](https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00244)
7. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-377. DOI: [10.1007/s00134-017-4683-6](https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6)
8. Murch O, Collin M, Hinds CJ, Thiemermann C. Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science. *Intensive Care Med*. 2007;33(1):13–24. DOI: [10.1007/s00134-006-0432-y](https://doi.org/10.1007/s00134-006-0432-y)
9. Behnes M, Brueckmann M, Liebe V, et al. Levels of oxidized low-density lipoproteins are increased in patients with severe sepsis. *J Crit Care*, 2008;23(4):537–41. DOI: [10.1016/j.jcrc.2008.09.002](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2008.09.002)
10. Capatano AL, Pirillo A, Bonacina F, Norata GD. HDL in innate and adaptive immunity. *Cardiovascular Research*. 2014;103(3):372–383. DOI: [10.1093/cvr/cvu150](https://doi.org/10.1093/cvr/cvu150)
11. Norata GD, Pirillo A, Ammirati E, Catapano AL. Emerging role of high density lipoproteins as a player in the immune system. *Atherosclerosis*. 2012;220(1):11–21. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.045](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.045)
12. Shor R, Wainstein J, Oz D, Boaz M, Matas Z, Fux A, Halabe A. Low HDL levels and the risk of death, sepsis and malignancy. *Clin Res Cardiol*. 2008;97(4):227-33. DOI: [10.1007/s00392-007-0611-z](https://doi.org/10.1007/s00392-007-0611-z)
13. 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(8):1688-1693. DOI: [10.1097/01.ccm.0000171183.79525.6b](https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000171183.79525.6b)

14. Rodríguez-Sanz A, Fuentes B, Martínez-Sánchez P, Prefasi D, Martínez-Martínez M, Correas E, et al. High-Density Lipoprotein: A Novel Marker for Risk of In-Hospital Infection in Acute Ischemic Stroke Patients? *Cerebrovasc Dis*, 2013; 35(3):291–297. DOI: [10.1159/000347077](https://doi.org/10.1159/000347077)
15. Atogo-Asse, Vincent RP, Hughes SA, Auzinger G, Le Roux CW, Wendon J, Bernal W. High density lipoprotein in patients with liver failure; relation to sepsis, adrenal function and outcome of illness. *Liver Int*. 2012;32(1):128-36. DOI: [10.1111/j.1478-3231.2011.02657.x](https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02657.x)