

Cirugía y Cirujanos

Volumen **73**
Volume

Número **5**
Number




Septiembre-Octubre **2005**
September-October

Artículo:




Dislipidemia del paciente críticamente enfermo

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Academia Mexicana de Cirugía

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



medigraphic.com

Dislipidemia del paciente críticamente enfermo

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dr. Roberto Carvajal-Ramos**

Resumen

La dislipidemia del paciente críticamente enfermo es una entidad frecuente y poco conocida. Los estados de choque, sepsis, respuesta inflamatoria sistémica de diversa etiología e isquemia-reperfusión se asocian a alteraciones en el metabolismo, composición y concentración de los lípidos plasmáticos, principalmente colesterol, lipoproteínas de alta densidad y apolipoproteína A-I, lo que resulta en incremento en el riesgo de infecciones, activación de la respuesta inflamatoria sistémica, disfunción orgánica múltiple y mayor mortalidad. El uso de lipoproteína de alta densidad reconstituida puede ser una alternativa terapéutica para el manejo de esta entidad.

Palabras clave: dislipidemia, lipoproteína de alta densidad, apolipoproteína A-I, respuesta inflamatoria sistémica, colesterol.

Summary

Dyslipidemia seen in the critically ill patient is a common disturbance, poorly recognized by physicians in this setting. Shock states, sepsis, multifactorial systemic inflammatory response syndrome and ischemia-reperfusion injury are associated with important metabolic changes that contribute to this disturbance. As a result, the lipid concentration, including cholesterol, high-density lipoproteins and apo-lipoprotein A-I, diminishes. Previous reports correlate the disturbance in lipids with a higher risk of infection, systemic inflammatory response syndrome, multiple organic dysfunction syndrome and raised mortality. The use of reconstituted high-density lipoprotein may be a therapeutic alternative for the management of this entity.

Key words: Dyslipidemia, high-density lipoprotein, apolipoprotein A-I, systemic inflammatory response, cholesterol.

Introducción

Las dislipidemias primarias y las secundarias asociadas a diabetes mellitus, aterosclerosis, síndrome metabólico, etcétera, son entidades bien conocidas, sin embargo las alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas y colesterol en trauma, respuesta inflamatoria sistémica (trauma, cirugía, pancreatitis, infarto agudo del miocardio), sepsis, isquemia-reperfusión y estados de choque no son conocidas por la mayoría de los intensivistas e internistas a pesar de la gran información que hay en relación a las modificaciones en la concentración, composición y metabolismo de los lípidos plasmáticos y lipoproteínas en los enfermos graves. El objetivo de esta revisión es

dar a conocer a la comunidad médica esta nueva entidad a la que denominamos “dislipidemia del paciente críticamente enfermo” por su presentación y características fisiopatológicas, pronósticas y terapéuticas.

Fisiopatología y metabolismo

1. Lipoproteínas

Las lipoproteínas en un inicio se clasificaron de acuerdo a su densidad en quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD), lipoproteínas de densidad intermedia (LDI), lipoproteínas de baja densidad (LBD) y lipoproteínas de alta densidad (LAD). Actualmente las lipoproteínas se definen en base a su composición más que a su densidad, de esta manera, las LAD-1, 2 y 3 son reemplazadas de acuerdo a su composición por LpA-I (LAD que contiene apolipoproteína A-I, Apo A-I, pero no Apo A-II), LpA-II (LAD que contiene Apo A-II, pero no Apo A-I) y Lp A-I/A-II (LAD que contiene Apo A-I y Apo A-II). La importancia de esta nueva clasificación es que hace énfasis en el papel que tienen las apolipoproteínas en la estabilidad estructural, activación o inhibición de enzimas y la regulación de la actividad de diferentes receptores.^{1,2}

Las lipoproteínas plasmáticas están involucradas en el transporte de componentes lipídicos (triglicéridos, colesterol,

* Academia Nacional de Medicina, Academia Mexicana de Cirugía, Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Coordinador del Curso de Medicina del Enfermo en Estado Crítico, Subdivisión de Estudios de Posgrado, UNAM.

** Residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper,
Hospital Central Sur de Alta Especialidad,
Periférico Sur 4091, Col. Fuentes del Pedregal, Deleg. Tlalpan, 14140
México, D. F.
E-mail: seconcapema@mail.medinet.net.mx, dr_carvajalr@hotmail.com

Recibido para publicación: 22-12-2004

Aceptado para publicación: 01-02-2005

fosfolípidos y vitaminas liposolubles) entre los diferentes órganos. Dependiendo de su tamaño algunas proteínas pueden cruzar el endotelio fácilmente y una fracción de su almacenaje está presente normalmente en el espacio de la íntima donde desempeñan un papel clave en el desarrollo o resolución de lesiones ateroscleróticas en las paredes arteriales. Además, las lipoproteínas plasmáticas pueden fijar y acarrear endotoxinas y barrer especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, y vía algunos compuestos (generalmente lípidos oxidados o lisofosfolípidos) son un potente estímulo para inducir inflamación, apoptosis y necrosis.³

Las lipoproteínas séricas son catalogadas como reactantes de fase aguda negativas debido a que son el enlace entre inflamación, citocinas e hipolipidemia, la cual se asocia a efectos deletéreos en el paciente grave. Concentraciones bajas de lípidos y lipoproteínas se asocian a mal pronóstico y al desarrollo de infección.⁴⁻¹²

Las lipoproteínas, incluyendo LMBD, LBD y LAD, son fundamentales en la inmunidad innata atenuando la respuesta del huésped. De esta manera, las modificaciones en los patrones de lípidos y lipoproteínas están asociadas con incremento en la morbilidad en modelos animales de sepsis y choque y en pacientes críticamente enfermos. Johannes demostró que las lipoproteínas, en especial las LAD, tienen la capacidad de fijar lipopolisacárido (LPS) y ácido lipoteicoico (ALT) en sepsis grave.¹³⁻¹⁷

2. Triglicéridos

Las concentraciones plasmáticas de triglicéridos pueden aumentar, permanecer sin cambios o disminuir en diferentes condiciones agudas. Sin embargo, la producción hepática de triglicéridos siempre se eleva y resulta en un incremento en la disponibilidad de ácidos grasos libres liberados por estimulación de lipólisis en depósitos periféricos y viscerales bajo la acción de catecolaminas y citocinas como factor de necrosis tumoral α (FNT- α), interleucina 1 (IL-1), interferón- α , β y γ ; además de síntesis de ácidos grasos libres “de novo” en el hígado (como respuesta al FNT- α y β , IL-1, IL-6 e interferón- α). La estimulación del factor de transcripción de la proteína fijadora 1 reguladora de la síntesis de esterol está involucrada en la expresión de enzimas implicadas en la síntesis hepática de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (LMBD). De esta manera, los niveles de triglicéridos plasmáticos variarán dependiendo de la eficacia de los mecanismos de eliminación de los triglicéridos LMBD (lipólisis mediada por proteinlipasa y la captación tisular de partículas remanentes).^{3,18,19}

3. Colesterol y lipoproteínas de alta densidad

La hipocolesterolemia asociada a enfermedades agudas se describió desde 1920, evento que se ha validado en diferentes

estudios y que se relaciona directamente con la extensión y gravedad del proceso inflamatorio.^{20,21} Niveles bajos de colesterol han sido asociados con incremento en la morbilidad y mortalidad en varias poblaciones, en especial en ancianos. En una evaluación longitudinal de concentraciones séricas de lípidos y colesterol en 25 años, Schatz y colaboradores demostraron en una cohorte de ancianos japonés-americanos, que la hipocolesterolemia era un factor de riesgo independiente de mortalidad. En un estudio de pacientes ancianos hospitalizados, el riesgo de muerte secundario a infección estuvo inversamente relacionado al nivel de colesterol sérico. Dos estudios llevados a cabo en una terapia intensiva posquirúrgica demostraron que la hipocolesterolemia es factor de riesgo para mayor morbilidad e incidencia de infecciones.^{10,22-26} El contenido de colesterol está reducido tanto en LAD como en LBD, junto con disminución en las apolipoproteínas A-1 y B.¹⁹ La respuesta inflamatoria induce incremento en la síntesis de colesterol. De esta manera, la hipocolesterolemia es secundaria al catabolismo de lipoproteínas ricas en colesterol y de su marginación del compartimiento plasmático. Las modificaciones estructurales en estas lipoproteínas sugieren aumento en el secuestro y la retención de LBD en los espacios subendoteliales, mientras que las partículas de LAD cursan con catabolismo acelerado.²⁷

En condiciones fisiológicas las partículas de LAD son fundamentales para el transporte del colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado. Esto implica el flujo de colesterol celular a las LAD nativas (pre β) vía el transportador A1 fijador de trifosfato de adenosina, la esterificación por la colesterol lecitina acetil transferasa (CLAT) con transferencia de esteres de colesterol hacia el centro hidrofóbico y la fijación de LAD al receptor B1 con transferencia selectiva de colesterol esteres a los hepatocitos y a los tejidos esteroideogénicos. Aparte de esta vía, la cual involucra interacción con apolipoproteína A-I (Apo A-I) en cada paso, otra proporción de colesterol esteres es transferida de LMBD (y LBD) —un mecanismo mediado por proteína de transferencia de colesterol esteres— y es removida por endocitosis por lipoproteínas que contienen apolipoproteína B-I (Apo B-I). Algunas partículas de colesterol libres se pueden mover de la membrana celular a la superficie de las LAD por difusión pasiva y las LAD pueden ser captadas por endocitosis por el hepatocito. La proteína de transferencia de fosfolípidos, que está asociada en parte a las LAD, aumenta también el transporte en reversa del colesterol mediante la transferencia de fosfolípidos y algo de colesterol entre las lipoproteínas ricas en triglicéridos y LAD. La lipasa hepática actúa intra y extracelularmente para remover triglicéridos, fosfolípidos y colesterol esteres y realiza retroconversión de LAD2 grandes a LAD3 pequeñas.²⁸⁻³²

Además de ser transportadoras de colesterol, las LAD tienen las siguientes funciones: inhibición de la peroxidación a través de paraoxonasa y glutatión peroxidasa reducida selenio-

dependiente, rescate de radicales libres, transporte de proteínas fijadoras de LPS (PFL) y estabilización de prostaciclina.³²

Los estados de choque, respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y choque séptico se asocian a cambios estructurales y disminución de las LAD y Apo A-I. Las modificaciones en el patrón proteico de la LAD son elevación en la concentración del amiloide sérico A (ASA), Apo J y fosfolipasa secretora A2 (FLsA2) junto con disminución de Apo A-I, paraoxonasa, colesterol lecitina acetil transferasa (CLAT) y de la proteína de transferencia de fosfolípidos; el contenido de Apo A-II permanece esencialmente sin cambios.¹⁹

Estas modificaciones alteran el metabolismo y las funciones de las LAD. El ASA es un reactante de fase aguda que se expresa en hígado, macrófagos y células endoteliales, está asociado con la formación de fibrillas de amiloide. En el enfermo grave, el ASA plasmático se eleva de 100-1000 veces y está asociado esencialmente con LAD, donde llega a ser la principal apolipoproteína (representando más de 90 % del contenido de apoproteína en LAD) reemplazando a la Apo A-I. Se ha sugerido que estos cambios en el patrón de apoproteínas de la LAD pueden aumentar el catabolismo de LAD, impedir el transporte de colesterol y desviar a las partículas de LAD hacia las células inmunes y tejidos en cicatrización. Este proceso invierte el flujo de colesterol entre macrófagos y LAD. Se han identificado diferentes isotipos para el ASA y su papel exacto en el metabolismo de las LAD permanece aún controversial. La capacidad de la LAD para promover el eflujo celular de colesterol está disminuida por descenso de la proteína de transferencia de fosfolípidos y los altos niveles de FLsA2. La baja actividad de CLAT y la proteína de transferencia de colesterol ester reducen el gradiente de colesterol libre en LAD impidiendo la formación de ésteres de colesterol y su transferencia a lipoproteínas Apo B.³³⁻³⁸

Las LAD con baja concentración de paraoxonasa pierden su efecto protector contra la oxidación de LBD y la formación de fosfolípidos oxidados de LBD inflamatorios. La FLsA2 libera ácidos libres oxidados y sus derivados e incrementa la producción de lisofosfolípidos. Las partículas LAD de fase aguda contienen 25 % menos lípidos totales por miligramo de proteína.^{39,40}

4. Lípidos, lipoproteínas de alta densidad y respuesta inflamatoria

El concepto de que las LAD actúan como agentes antiinflamatorios se originó de grandes estudios epidemiológicos en los que se demostró una asociación negativa entre enfermedad cardíaca isquémica (vista como un proceso inflamatorio crónico) y niveles circulantes de LAD. Los efectos antiinflamatorios de las LAD tanto *in vivo* como *in vitro*, son resultado de la fijación y neutralización de LPS, inhibición de la expresión de moléculas de adhesión y protección contra la peroxidación de las LBD.^{41,42}

Fijación y neutralización de LPS. Experimentos *in vivo* e *in vitro* han demostrado que el LPS y el ALT son fijados y

neutralizados por emulsiones lipídicas, quilomicrones, LMBD, LBD, LAD, Apo A-I, Apo B y Apo E; la capacidad de fijación de las LAD son las más potentes. La transferencia del LPS bacteriano hacia la lipoproteína es facilitada por proteínas de transferencia lipídica específicas, que incluyen a la PFL, proteína de transferencia de colesterol ester, proteína de transferencia de fosfolípidos y proteína facilitadora de permeabilidad. De estas proteínas, la PFL es la encargada de mediar la interacción del LPS con el sistema inmune del huésped. La PFL monomeriza las micelas de LPS y presenta el LPS a CD14 de membrana y CD14 solubles y transfiere el LPS a la LAD. La PFL es una glucoproteína sérica que forma complejos de alta afinidad con LPS. La PFL es un reactante de fase aguda cuyos niveles plasmáticos se incrementan de < 0.5 mg/mL hasta 50 mg/mL durante la respuesta inflamatoria sistémica. La PFL circula en plasma asociada a lipoproteína, modula la fijación de LPS a estas lipoproteínas y actúa como cofactor en la neutralización de LPS. Sin embargo, la PFL puede tener también funciones proinflamatorias porque desempeña un papel pivote en la fijación de LPS a CD14, el receptor de LPS presente en numerosas células del sistema inmune (monocitos, macrófagos y neutrófilos), los cuales potencian la activación CD14-TLR-4. Por otro lado, la expresión de receptores rescatadores durante la infección e inflamación puede fijar y remover el exceso de microorganismos o sus componentes, previniendo de esta manera su fijación a CD14 altamente sensible y el desarrollo de choque séptico.^{16,43-51} Estudios de Wurfel y Levels demostraron que la mayoría de las PFL están asociadas con partículas que contienen Apo A-I, lo cual explica la fijación preferencial de LPS con LAD.^{52,53} Esto fue confirmado por observaciones de que tanto el LPS como la PTLP podían extraer LPS de bacterias gramnegativas y mediar su transferencia a Lp (principalmente LAD).⁵⁴⁻⁵⁶ Sin embargo, Vreugdenhil observó que las PFL están asociadas principalmente con lipoproteínas que contienen ApoB (LBD y LMBD) en pacientes con inflamación sistémica.⁵⁷ Estas discrepancias pueden ser explicadas por diferencias metodológicas, aunque se han descubierto dos nuevas lipoproteínas que actúan como aceptoras de LPS durante la fase aguda. La primera ha sido reportada como una fracción de lipoproteínas no-LAD, esta fracción contiene Apo E y proporciones más altas de las normales de colesterol total de cualquier lipoproteína, fosfolípidos, Apo B y ASA y se ha descrito que juega un papel clave en el reemplazo de LAD como aceptor dominante de LPS en pacientes sépticos cuando los niveles de LAD son bajos. La segunda nueva lipoproteína fue identificada en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y disfunción orgánica múltiple. Esta lipoproteína es una partícula que contiene colesterol y LPS que es más pequeña que la LAD promedio y contiene poca concentración de colesterol, con una relación Apo A-I/A-II diferente. Estas LAD pobres en lípidos pueden ser resultado de la inhibición inflamación-dependiente de las proteínas de

transporte lipídico HDL que son responsables de la maduración normal de las LAD. Una correlación entre el contenido de colesterol de las fracciones de las lipoproteínas y la asociación con LPS fue propuesta por van Lenten y colaboradores, pero con LAD reconstituida (LADr) la potencia de neutralización se correlaciona con el contenido de fosfolípidos de la partícula. En ratones se ha demostrado que la fijación de LPS se asocia con el contenido de colesterol de las LBD y LMBD pero no con LAD. Sin embargo, Emancipator y colaboradores han demostrado que tanto Apo B como Apo A-I son capaces de fijar y neutralizar LPS. En contraste, Rensen y colaboradores han demostrado que la Apo E fija LPS y causa una redistribución *in vivo*, reduciendo su captación por las células de Kupffer y promoviendo su fijación a las células del parénquima hepático.^{48,58-65}

Las LAD fijan al LPS y de esta manera inhiben la síntesis de citocinas inducida por la activación de la inmunidad innata (interacción LPS/Receptores Toll). Una hipótesis que explica el fenómeno anterior es que el LPS es neutralizado por la simple unión a la molécula lipídica de LAD a través acoplamiento molecular. Sin embargo Wurfel y colaboradores reportaron que las LAD *per se* no fijan ni neutralizan la actividad biológica del LPS sino que requieren de la presencia de PFL la cual facilita la transferencia del LPS a CD14 soluble y de los complejos LPS-CD14 a las LAD, actuando de esta manera como cofactor en la neutralización del LPS. En suma, se ha demostrado que el receptor fijador SR-BI, un receptor para LAD, es importante para el aclaramiento y la degradación de la endotoxina. Además, se ha sugerido que el ASA también es una proteína fijadora y neutralizadora de LPS.^{52,59,62,66-72}

Chenau demostró que la Apo A-I bloquea específicamente la interacción entre monocitos y linfocitos T inhibiendo la síntesis de IL-1 β y FNT- α . La disminución de las concentraciones de Apo A-I correlaciona de manera significativa con exacerbación de la respuesta inflamatoria sistémica.⁷³

Inhibición de la expresión de moléculas de adhesión. La adhesión de leucocitos a células endoteliales es el primer paso para su migración a los tejidos durante la respuesta inflamatoria. Se ha demostrado que las LAD inhiben la expresión de moléculas de adhesión por células endoteliales (ICAM-1, VCAM-1 y selectina E) inducida por citocinas tanto *in vitro* como en modelos de inflamación aguda *in vivo*. Además, las LAD pueden prevenir la adhesión y migración de neutrófilos *in vitro* y previenen la infiltración inflamatoria con disfunción orgánica múltiple en modelos de choque endotóxico, choque hemorrágico y lesión por isquemia-reperfusión.⁷⁴⁻⁸⁰

Sobreexpresión de sintetasa de óxido nítrico. El óxido nítrico (ON) es fundamental en la fisiología y fisiopatología del sistema vascular y su papel en la patogénesis del choque y lesión orgánica es bien conocido. Este vasodilatador endógeno es generado por 3 isoformas diferentes de sintetasa de ON, dos de las cuales son expresadas constitutivamente (SONe en

endotelio, SONn en cerebro) mientras la tercera (SONi) puede ser inducida por LPS/ALT y citocinas.⁸¹⁻⁸³

La sintetasa de ON endotelial (SONe) está involucrada en la inhibición de la adhesión de monocitos al endotelio, disminuyendo la producción de mediadores inflamatorios, promoviendo vasodilatación y previniendo la oxidación de lipoproteínas. La LAD estimula de manera importante la actividad de SONe en las células endoteliales a través de Apo A-I fijándose al receptor de LAD de alta afinidad, receptor fijador tipo 1 SR-BI. De esta manera, la LAD es un estímulo potente para la producción de ON, lo que contribuye en parte a sus efectos antiinflamatorios como es el inhibir la adhesión al endotelio de polimorfonucleares y plaquetas.^{70,84}

La inducción de SONi en varios órganos o tejidos en choque séptico resulta en una producción elevada de ON que contribuye a hipotensión, hiporreactividad vascular a vasoconstrictores, lesión orgánica y disfunción. Sin embargo, poco es conocido acerca del efecto de la LAD sobre la inducción de SONi.⁸⁵⁻⁹¹

Actividad antioxidante. La oxidación de LBD está asociada con aumento de adhesión y migración de monocitos a través de las capas celulares endoteliales en cultivos de tejido. Las enzimas asociadas a LAD como son la paraoxonasa sérica humana (PON1) y el factor activador de plaquetas acetilhidrolasa (FAP-AH) contribuyen al efecto protector de LAD contra la oxidación de LBD.⁹²⁻⁹⁵

La paraoxonasa sérica humana (PON1) es una esterasa asociada a LAD que protege a las lipoproteínas contra la oxidación, probablemente por hidrolización de peróxidos lipídicos como colesterol esteres oxidados y fosfolípidos. Sin embargo, se ha demostrado que la PON1 puede hidrolizar aldehídos del centro de la fosfatidilcolina (PC) e isoprostanos de PC de los fosfolípidos oxidados para producir lisofosfatidilcolina (LPC), una molécula que puede mediar varios efectos biológicos de la LBD oxidada. Éstos incluyen quimiotaxis de monocitos, inducción de moléculas de adhesión y defecto en la relajación de los vasos sanguíneos. Los ratones deficientes en PON1 presentan aumento en el estrés oxidativo sérico y sus LAD parecen ser incapaces de proteger a las LBD de la oxidación.⁹⁶⁻¹⁰³

El factor activador de plaquetas (FAP) es un fosfolípido proinflamatorio secretado por plaquetas activadas, leucocitos y células endoteliales durante la infección e inflamación. El FAP ejerce una variedad de efectos biológicos, incluyendo activación de células inflamatorias, incremento en la permeabilidad vascular e hipotensión. En plasma, el FAP es degradado por FAP-AH, una enzima que cataliza la hidrólisis del grupo acetil en la posición sn-2. La FAP-AH también hidroliza a los ácidos grasos oxidados de los fosfolípidos en las LBD, lo cual puede proteger a las LBD de oxidación posterior. Sin embargo, la FAP-AH también hidroliza a la fosfatidilcolina, resultando en la generación de LPC. La FAP-AH plasmática circula en la sangre como un complejo con lipoproteínas. En los humanos

aproximadamente dos tercios de la actividad de la FAP-AH está asociada con LBD y un tercio con LAD. La sobreexpresión de Apo A-I humana aumenta la actividad de FAP-AH asociada a LAD, lo cual puede mejorar el potencial antioxidante y antiinflamatorio de las LAD y puede contribuir directamente a la protección conferida por LAD contra aterotrombosis e inflamación.^{19,94,104-106}

Por lo tanto, es evidente que las LAD tienen diversas propiedades antiinflamatorias, que son fundamentales en la modulación de la respuesta inmunoinflamatoria en sepsis, choque hemorrágico, respuesta inflamatoria sistémica y lesión isquemia-reperusión.

5. Lipoproteínas de alta densidad, lipoproteínas de alta densidad reconstituidas y sepsis

En sepsis, la respuesta inflamatoria se inicia por la activación de la inmunidad innata por componentes de la pared celular bacteriana (lipopolisacárido, LPS), del hongo, o fragmentos virales. Las bacterias grampositivas, que no contienen LPS, también pueden causar sepsis, choque séptico y falla orgánica múltiple en ausencia de endotoxemia. Se ha demostrado que los fragmentos de pared celular de bacterias grampositivas ALT y peptidoglicano (PepG) pueden actuar sinérgicamente para liberar FNT- α e interferón- γ e inducir a la síntesis de óxido nítrico (SONi) en macrófagos vía activación de tirosina cinasa y factor nuclear κ B. La estructura del ALT determina patogenicidad y el PepG amplifica la respuesta al ALT. De manera importante los niveles séricos de FNT- α , IL-6, INF- γ y la toxicidad por superantígenos pueden ser potenciados por endotoxina, induciendo de esa manera choque letal y el PepG de bacterias tanto patógenas como no-patógenas puede sinergizarse con concentraciones no letales de endotoxina para causar liberación de mediadores inflamatorios, choque y disfunción orgánica múltiple.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

Un paso fundamental para el desarrollo de sepsis grave y choque séptico es la interacción de LPS con macrófagos, cuya activación induce la síntesis de citocinas, en particular FNT- α , IL-1 e IL-6, evento que puede ser modificado por proteínas plasmáticas que son capaces de fijar LPS. Las proteínas fijadoras de LPS reconocidas son la PFL, LAD, LBD y anticuerpos específicos anti-LPS. Las LAD nativas han demostrado capacidad de fijación y neutralización de LPS *in vitro* e *in vivo* y la respuesta a citocinas inducida por LPS es atenuada por LAD en un sistema de sangre total humana. Sin embargo, se ha demostrado que el contenido de fosfolípido más que el de colesterol de las LAD nativas se correlaciona con la efectividad de neutralización del LPS.^{48,64}

Hace casi 10 años, Levine y colaboradores reportaron que en ratones transgénicos cuyos niveles plasmáticos de LAD eran el doble de los encontrados en ratones silvestres, el incremento en los niveles plasmáticos de FNT- α así como la

mortalidad causada por LPS estuvieron significativamente reducidos. En un estudio *in vitro* posterior, el mismo grupo de trabajo administró LAD reconstituida (LADr) a la sangre humana de voluntarios sanos en ayuno y encontraron que la LADr inhibe la inducción de FNT- α por LPS *ex vivo*. En voluntarios humanos la administración sistémica de LADr modifica el estado procoagulante asociado con endotoxemia, disminuye la expresión de CD14 en monocitos y atenúa la liberación de FNT- α , IL-6 e IL-8 causada por dosis bajas de LPS intravenoso. En modelos animales de choque séptico (mediado por LPS) la administración de LADr puede reducir significativamente el grado de inflamación, lesión orgánica y mortalidad. Estas acciones benéficas pueden estar mediadas en parte por la habilidad de la LADr de fijar e inactivar LPS, pero además se ha demostrado que la expresión de moléculas de adhesión de células endoteliales está atenuada, probablemente vía modulación de la expresión de citocinas proinflamatorias y que ésta está asociada con una reducción en la infiltración por polimorfonucleares en los tejidos y en el estrés oxidativo. Además, numerosos estudios recientes han demostrado que la LADr también reduce la disfunción y lesión orgánica múltiple asociada con choque hemorrágico e isquemia-reperusión del corazón y riñón, sugiriendo que la LADr ejerce efectos antiinflamatorios directos que son independientes de la habilidad de LADr para fijar LPS, probablemente por inhibición de la expresión de moléculas de adhesión inducida por citocinas. Aunque es posible que la endotoxina pueda entrar a la circulación desde la luz intestinal, este fenómeno no puede explicar los efectos benéficos de LAD en la lesión por isquemia-reperusión del corazón y riñón, como tampoco está asociado con incrementos en los niveles circulantes de endotoxina.^{22,69,78-80, 110,111}

Actualmente está claro que la LADr puede disminuir de manera significativa la severidad de la inflamación, la liberación de citocinas, la expresión de moléculas de adhesión, infiltración celular y disrupción de la arquitectura tisular y de esta manera atenúa la disfunción orgánica múltiple asociada a inflamación aguda, choque séptico, choque hemorrágico y lesión por isquemia-reperusión en órganos específicos.^{75,78-80}

LAD reconstituida (LADr). Debido a su heterogeneidad, se han desarrollado métodos para la preparación de subespecies de LADr que metabólicamente se parecen a sus contrapartes nativas; estas LADr se han usado para entender el papel metabólico y el destino de las diversas partículas de LAD en sepsis y respuesta inflamatoria sistémica.

Las LADr semejan a las LAD nativas en sus funciones metabólicas, tanto en modelos animales como en humanos. Como las LAD nativas, estas partículas son biodegradables, no disparan reacciones inmunes y no son reconocidas por el sistema reticuloendotelial. La infusión de LADr en voluntarios humanos es bien tolerada y no causa ningún cambio en los parámetros laboratoriales de rutina. En suma, los volunta-

rios humanos expuestos a LADr no desarrollan anticuerpos contra Apo A-I o LADr. Así, la LADr parece ser una alternativa segura a la LAD nativa para uso clínico. Sin embargo, se ha demostrado que la infusión de LADr aumenta el crecimiento de *Candida albicans*, por lo tanto puede ser peligrosa en pacientes con candidiasis sistémica.^{111,112}

Estudios clínicos

En 1996, el grupo de trabajo de Pajkrt realizó un estudio en el cual se incluyeron 88 hombres sanos en un protocolo doble ciego, aleatorizado, placebo controlado. Se les administró endotoxina con placebo en una ocasión y endotoxina con LADr en otra ocasión, con un periodo intermedio de seis semanas. La LADr se administró en infusión de 4 horas a dosis de 40 mg/kg, al igual que el placebo, que consistió en solución salina isotónica. La endotoxina usada fue una preparación de *Escherichia coli* administrada en un minuto a dosis de 4 ng/kg 3.5 horas posterior a la administración del placebo o la LADr. Se hicieron mediciones de citocinas (TNF, IL-6, IL-8, IL-10, receptores de TNF I y II, CD14 soluble, antagonista del receptor de IL-1), PFL y LAD colesterol, 3.5 horas antes del estímulo con endotoxina, al inicio, a las 3 y 24 horas después del mismo. La administración de endotoxina causó síntomas clínicos parecidos al resfriado de manera breve, incluyendo escalofríos, cefalea, náusea, vómito, mialgias y cefalea occipital

que cedieron completamente en 24 horas. La infusión de LADr no causó efectos colaterales ni cambios en los parámetros de laboratorio rutinarios. Después del tratamiento con LADr las concentraciones de colesterol aumentaron y las de LAD se mantuvieron elevadas hasta el final del periodo de estudio. La LADr redujo los síntomas clínicos relacionados con la endotoxina, pero no tuvo influencia sobre la respuesta febril; además no hubo desarrollo de anticuerpos contra Apo A-I o LADr. La administración de endotoxina resultó en elevación plasmática transitoria de FNT, IL-6 e IL-8; el tratamiento con LADr redujo de manera significativa la liberación de las tres citocinas. Por otra parte, la LADr tuvo un efecto inhibitor menos pronunciado en la liberación de citocinas antagonistas durante la endotoxemia. El estudio anterior es el primero en demostrar la capacidad de LADr para la neutralización de LPS en humanos. La LADr administrada como infusión intravenosa antes de la inducción de endotoxemia en pacientes sanos redujo significativamente FNT, IL-6 y IL-8 mientras que sólo disminuyó discretamente la liberación de inhibidores de citocinas proinflamatorias IL-1ra, rsIFNT, rsIFNT e IL-10. Además, la infusión de LADr atenuó los síntomas clínicos y la activación de leucocitos inducidos por endotoxina. Estos efectos de inhibición del LPS parecen ser mediados en parte por una infraexpresión inducida por LADr de CD14 vinculados a monocitos, el receptor predominante para LPS. Durante el periodo de tratamiento con LADr los niveles de endotoxina fueron significativamente mayores durante el tratamiento con

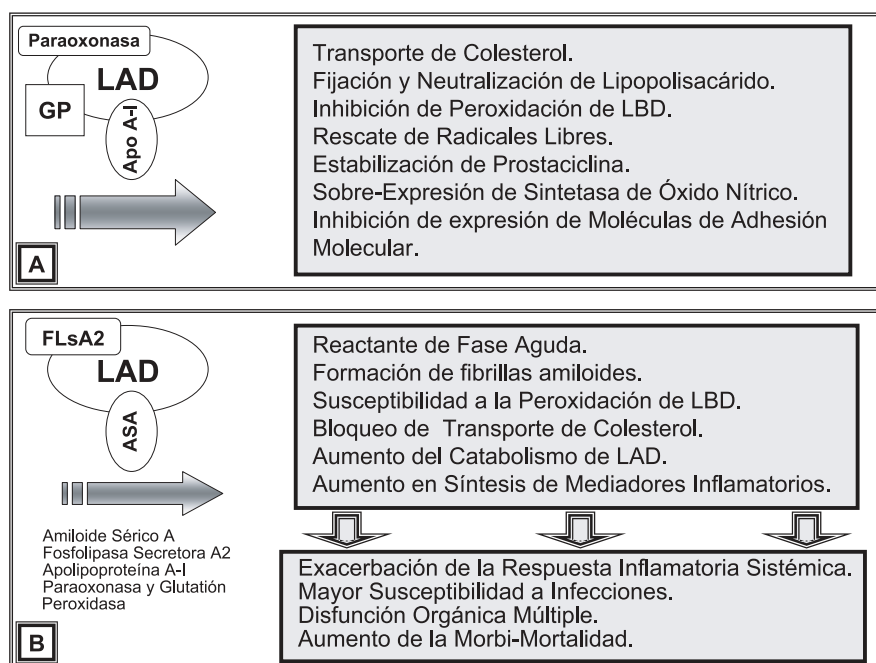


Figura 1. A) Efectos protectores fisiológicos normales de las lipoproteínas de alta densidad (LAD). B) Efectos deletéreos causados por disminución de las concentraciones de LAD y apolipoproteínas A-I.

placebo/endotoxina y la endotoxina se mantuvo detectable en la circulación por un periodo más prolongado.¹¹¹

En el mismo año, DiPiro y colaboradores realizaron un estudio para valorar la farmacocinética de la LADr en un modelo animal de choque hemorrágico, en un diseño aleatorizado, ciego, comparativo en dos grupos en el cual a uno se le administró LADr y al otro placebo posterior a un modelo de choque hemorrágico con reanimación. La LADr se administró en dosis intravenosa única de 100 mg/kg de Apo A-I en 10 minutos inmediatamente después del choque y reanimación. El placebo consistió en solución de sacarosa a 10 % y fue administrada con las mismas características mencionadas para la LADr. Se realizaron mediciones séricas de Apo A-I y fosfolípido a las 1, 2, 3, 8, 12, 24 y 48 horas después de la administración de LADr. La concentración de aspartato aminotransferasa (AST) fue mayor en el grupo de LADr en las primeras tres horas posteriores a su administración ($p < 0.0001$) y regresaron a los valores normales a las 24 horas. El colesterol sérico fue alto a las 3 y a las 12 horas en el grupo de LADr. Este hallazgo puede ser atribuido a la extracción de colesterol de las células de la LADr. Otros cambios en alanina aminotransferasa, gamma-glutamyl-transferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA) no fueron significativos entre ambos grupos. Los parámetros farmacocinéticos para Apo A-I fueron los siguientes: la concentración media por debajo del área *versus* la curva/tiempo fue de 57.04 ± 12.48 mg, la constante del índice de eliminación media 0.0297 ± 0.0074 por hora, vida media de 24.5 ± 5.3 hora, volumen de distribución 1.39 ± 0.08 l, aclaramiento de la droga 41.9 ± 10.0 ml/hora. El volumen de distribución medio normalizado y aclaramiento fue de 0.0605 ± 0.0027 l/kg y 1.84 ± 0.46 ml/kg/hora, respectivamente. El valor para el volumen de distribución fue discretamente mayor que el volumen plasmático. Uno de los propósitos de este estudio preclínico fue obtener suficiente información acerca de la LADr para iniciar estudios en humanos. La LADr, si es aprobada, deberá ser usada para el tratamiento de sepsis y en estados de choque. Este estudio indica que la Apo A-I tiene una vida media relativamente larga (aproximadamente 24 horas) y una distribución ligeramente mayor que el espacio plasmático (volumen de distribución de aproximadamente 0.6 l/kg).¹¹³

6. Lípidos y quemaduras

La reducción aguda en los niveles plasmáticos de lipoproteínas en quemaduras se debe a cambios en el metabolismo de los lípidos relacionados con inflamación, disfunción hepática, hemodilución o a una combinación entre estos factores. Las infecciones y la respuesta inflamatoria sistémica son las principales condicionantes de morbilidad en quemaduras graves. Los niveles de endotoxina se elevan después de una lesión por quemadura y son predictores de mortalidad sobre todo cuando se asocian a mayor concentración de IL-6. Los

niveles de citocinas inflamatorias FNT- α , IL-6 e IL-8 son proporcionales al área de superficie corporal quemada (SCQ) y a medida que se elevan la evolución del paciente se deteriora. Las lipoproteínas, en especial la LAD rica en fosfolípidos, transportan y neutralizan endotoxinas no hidrosolubles. La fijación de LPS a LAD u otras lipoproteínas disminuye la síntesis y liberación de citocinas y ya se revisaron los efectos benéficos de la aplicación de LADr en animales y humanos.

Se ha demostrado que los niveles bajos de LAD son parte de la respuesta de fase aguda en quemaduras. En un estudio, pacientes con superficie corporal quemada total entre 17 y 39 % alcanzaron sus niveles más bajos de LAD, cinco a seis días posteriores a la quemadura y estas concentraciones permanecieron bajas de 13 a 17 días posteriores a la lesión. El riesgo de infección en estos enfermos es elevado y los niveles de lipoproteínas son un factor de riesgo independiente para esta complicación.¹¹³

Colwell Vanni y colaboradores realizaron un estudio en pacientes con quemaduras divididos en dos grupos, < 20 % de SCQ y > 20 % de SCQ; se les determinaron niveles de LAD, LBD, colesterol total y triglicéridos, además de concentraciones de citocinas (IL-6 y receptores solubles de IL-2 y FNT [p55, p75]) y proteína C reactiva (PCR) a las 24 y 48 horas, así como una vez por semana por un máximo de tres muestras. Se evaluó la mortalidad y la estancia hospitalaria. Los niveles de PCR tuvieron su pico máximo al séptimo día y fueron mayores en el grupo con SCQ > 20 % (130 ± 86 mg/l *versus* 250 ± 91 mg/l), la IL-6 tuvo su pico máximo al día 2 y el resto de citocinas medidas en el séptimo día; la IL-6 tuvo mejor discriminación entre ambos grupos ($p < 0.5$ para todas las determinaciones). Los niveles de LAD y LBD disminuyeron 40 % en el grupo de SCQ > 20 % con mínimos cambios en el grupo de < 20 % de SCQ. Todas las citocinas estuvieron inversamente relacionadas con los niveles de lipoproteínas y colesterol en ambos grupos a lo largo del estudio, los triglicéridos no mostraron relación significativa con ninguna de las citocinas medidas. La correlación mas significativa se presentó al segundo día entre el colesterol total y la IL-6 ($p < 0.001$, $r = -0.84$) y LBD e IL-6 ($p < 0.001$, $r = -0.83$). Los niveles de lípidos y citocinas se evaluaron como predictores de sobrevida, infección y estancia hospitalaria. Los pacientes con menor SCQ requirieron menos días de hospitalización. Los niveles bajos de colesterol, LAD y LBD así como los elevados de IL-6 en el día 2 estuvieron significativamente relacionados con índices de infección más altos ($p < 0.005$). Los pacientes con niveles de colesterol total por debajo de la media de 141 mg/dl tuvieron mayor duración de estancia hospitalaria de manera significativa ($p < 0.001$).¹¹⁴

Extremos de la edad, extensión y profundidad de la quemadura y la lesión por inhalación han sido típicamente los predictores de mortalidad para quemaduras. Recientemente se ha demostrado que los niveles elevados de citocinas y la hipocolesterolemia son también predictores de evolución. De

las citocinas, IL-6 tuvo la correlación de mayor peso para infección y para duración de estancia hospitalaria sobrepasando la escala de quemadura y la SCQ. Los niveles de colesterol total, LAD y LBD correlacionaron con infección mientras que el colesterol total correlacionó con duración de estancia hospitalaria. Hay evidencia de que la elevación de citocinas que se presenta durante la respuesta de fase aguda en quemaduras es responsable en gran medida de la rápida y marcada disminución de los niveles de colesterol. Otros factores contribuyen a la disminución en los niveles de lipoproteínas y colesterol: la dilución secundaria a la reanimación y el estado nutricional.¹¹⁴

Conclusiones

La dislipidemia del paciente críticamente enfermo es frecuente, su etiología y su comportamiento metabólico son diferentes a los de otras dislipidemias; se caracteriza por hipocolesterolemia, modificación en la composición de lipoproteínas e hipolipoproteinemia preferentemente a expensas de LAD y Apo A-I. Se presenta en estados de choque, respuesta inflamatoria sistémica de diferente etiología, sepsis e isquemia-reperusión. Es un factor de riesgo independiente de gravedad y susceptibilidad a infecciones y factor predictivo de reactivación de respuesta inflamatoria sistémica y mortalidad, de fácil acceso y bajo costo. El tratamiento con LADr en los pacientes críticamente enfermos que cursan con esta entidad se ha ensayado en varios estudios clínicos y sus resultados son promisorios.

Referencias

1. Kwiterovich PO Jr. The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: a current review. *Am J Cardiol* 2000;86:5L-10L.
2. Blanco-Vaca F, Escola-Gil JC, Martín Campos JM, Julve J. Role of Apo A-II in lipid metabolism and atherosclerosis: advances in the study of an enigmatic protein. *J Lipid Res* 2001;42:1727-1739.
3. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1983;52:223-261.
4. Ettinger WH, Varma VK, Sorci-Thomas M, et al. Cytokine decreases apolipoprotein accumulation in medium from HEP G2 cells. *Arterioscler Thromb* 1994;14:8-13.
5. 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.
6. Spriggs DR, Sherman ML, Michie H. Recombinant human tumor necrosis factor administered as a 24-hour intravenous infusion. A phase I and pharmacologic study. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1039-1044.
7. van Gameren MM, Willems PH, Mulder NH, et al. Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients: a phase I-II study. *Blood* 1994;84:1434-1441.
8. Chien JY, Jerng JS, Yu Ch J, Yang P Ch. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit Care Med* 2005;1688-1693.
9. Reuben DB, Ix JH, Greendale GA, et al. The predictive value of combined hypoalbuminemia and hypocholesterolemia in high functioning community-dwelling older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Am Geriatr Soc* 1999;47:402-406.
10. Noel MA, Smith TK, Ettinger WH. Characteristics and outcomes of hospitalized older patients who develop hypocholesterolemia. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:455-461.
11. Iribarren C, Jacobs DR Jr, Sidney S, et al. Cohort study of total serum cholesterol and in-hospital incidence of infectious diseases. *Epidemiol Infect* 1998;121:335-347.
12. Freudenberg MA, Bog-Hansen TC, Back U, et al. Interaction of lipopolysaccharides with plasma high-density lipoprotein in rats. *Infect Immun* 1980;28:373-380.
13. Feingold KR, Funk JL, Moser AH, et al. Role for circulating lipoproteins in protection from endotoxin toxicity. *Infect Immun* 1995;63:2041-2046.
14. Levels JHM, Abraham PR, van den Ende A, et al. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound endotoxin. *Infect Immun* 2001;68:2821-2828.
15. Sewnath ME, Levels JHM, Oude Elferink R, et al. Endotoxin-induced mortality in bile duct-ligated rats after administration or reconstituted high-density lipoprotein. *Hepatology* 2000;32:1289-1299.
16. Eggesbo JB, Lyberg T, Aspelin T, et al. Different binding of ¹²⁵I-LPS to plasma proteins from persons with high or low HDL. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:533-543.
17. Ulevitch RJ, Johnston AR. The modification of biophysical and endotoxic properties of bacterial lipopolysaccharides by serum. *J Clin Invest* 1998;62:1313-1324.
18. Feingold KR, Staprans I, Memon RA, et al. Endotoxin rapidly induces changes in lipid metabolism that produces hypertriglyceridemia: low doses stimulate hepatic triglyceride production while high doses inhibit clearance. *J Lipid Res* 1992;33:1765-1776.
19. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, et al. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000;181(Suppl 3):S462-S472.
20. Rosenson RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:933-940.
21. Kipp HA. Variation in the cholesterol content of the serum in pneumonia. *J Biol Chem* 1920;44:215-237.
22. 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.
23. Verdery RB, Goldberg AP. Hypocholesterolemia as a predictor of death: a prospective study of 224 nursing home residents. *J Gerontol* 1991;46:M84-M90.
24. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, et al. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet* 2001;358:351-355.
25. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GL, Lagaay AM, Knook DL, et al. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997;350:1119-1123.
26. Gordon BR, Parker TS, Levine DM, et al. Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2001;29:1563-1568.
27. Pfohl M, Schreiber I, Liebich HM, et al. Upregulation of cholesterol synthesis after acute myocardial infarction: is cholesterol a positive acute phase reactant? *Atherosclerosis* 1999;142:389-393.
28. Santamarina-Fojo S, Remaley AT, Neufeld EB, et al. Regulation and intracellular trafficking of the ABCA1 transporter. *J Lipid Res* 2001;42:1339-1345.

29. Rothblat GH, de la Llera-Moya M, Atger V, et al. Cell cholesterol efflux: integration of old and new observation provides new insights. *J Lipid Res* 1999;40:781-796.
30. Lagrost L, Athias A, Gamber P, et al. Comparative study of phospholipid transfer activities by cholesterol ester transfer protein and phospholipid transfer protein. *J Lipid Res* 1994;35:825-835.
31. Jiang XC, Bruce C, Mar J, et al. Targeted mutation of plasma phospholipid transfer protein gene markedly reduces high-density lipoprotein levels. *J Clin Invest* 1999;103:907-914.
32. Stein O, Stein Y. Atheroprotective mechanisms of HDL. *Atherosclerosis* 1999;144:285-301.
33. Kindy MS, de Beer MC, Yu J, et al. Expression of mouse acute-phase (SAA1.1) and constitutive (SAA4) serum amyloid A isotypes: influence on lipoprotein profiles. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1543-1550.
34. Banka CL, Yuan T, de Beer MC, et al. Serum amyloid A (SAA): influence on HDL-mediated cellular cholesterol efflux. *J Lipid Res* 1995;36:1058-1065.
35. Artl A, Marsche G, Lestavel S, et al. Role of serum amyloid A during metabolism of acute-phase HDL by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:763-772.
36. Pussinen PJ, Malle E, Metso J, et al. Acute-phase HDL in phospholipid transfer protein (PLTP)-mediated HDL conversion. *Atherosclerosis* 2001;155:297-305.
37. de Beer FC, Connell PM, Yu J, et al. HDL modification by secretory phospholipase A2 promotes scavenger receptor class B type I interaction and accelerates HDL catabolism. *J Lipid Res* 2000;41:1849-1857.
38. Rosenberg ME, Silkensen J. Clusterin: physiologic and pathophysiology considerations. *Int J Biochem Cell Biol* 1995;27:633-645.
39. Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, et al. HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:481-488.
40. Pruzanski W, Stefanski E, de Beer FC, et al. Comparative analysis of lipid composition of normal and acute-phase high density lipoproteins. *J Lipid Res* 2000;41:1035-1047.
41. Miller GJ, Miller NE. Plasma-high-density-lipoprotein concentration and development of ischaemic heart-disease. *Lancet* 1975;1:16-19.
42. Kitamura A, Iso H, Naito Y, Iida M, et al. High-density lipoprotein cholesterol and premature heart disease in urban Japanese men. *Circulation* 1994;89:2533-2539.
43. Grunfeld C, Marshall M, Shigenaga JK, Moser AH, et al. Lipoproteins inhibit macrophage activation by lipoteichoic acid. *J Lipid Res* 1999;40:245-252.
44. Harris HW, Grunfeld C, Feingold KR, Rappa JH. Human very low density lipoproteins and chylomicrons can protect against endotoxin-induced death in mice. *J Clin Invest* 1990;86:696-702.
45. Rose JR, Mullarkey MA, Christ WJ, Hawkins LD, et al. Consequences of interaction of a lipophilic endotoxin antagonist with plasma lipoproteins. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:504-510.
46. Roth RI, Levin FC, Levin J. Distribution of bacterial endotoxin in human and rabbit blood and effects of stroma-free hemoglobin. *Infect Immun* 1993;61:3209-3215.
47. Wasan KM, Strobel FW, Parrott SC, Lynn M, et al. Lipoprotein distribution of a novel endotoxin antagonist, E5531, in plasma from human subjects with various lipid levels. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2562-2564.
48. Emancipator K, Csako G, Elin RJ. In vitro inactivation of bacterial endotoxin by human lipoproteins and apolipoproteins. *Infect Immunol* 1992;50:596-601.
49. Van Oosten M, Rensen PCN, Van Amersfoort ES, Van Eck M, et al. Apolipoprotein protects against bacterial lipopolysaccharide-induced lethality: a new therapeutic approach to treta gram-negative sepsis. *J Biol Chem* 2001;276:8820-8824.
50. Kirschning CJ, Au-Young J, Lamping N, Reuter D, et al. Similar organization of the lipopolysaccharide-binding protein (LBP) and phospholipids transfer protein (PLTP) genes suggest a common gene family of lipid-binding proteins. *Genomics* 1997;46:416-425.
51. Levels JH, Abraham PR, van Barneveld EP, Meijers JC, et al. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound lipoteichoic acid. *Infect Immun* 2003;71:3280-3284.
52. Wurfel MM, Kunitake ST, Lichenstein H, Kane JP, et al. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein is carried in lipoproteins and acts as a cofactor in the neutralization of LPS. *J Exp Med* 1994;180:1025-1035.
53. Levels JH, Abraham PR, van den Ende A, van Deventer SJ. Distribution and kinetics of lipoprotein-bound endotoxin. *Infect Immun* 2001;69:2821-2828.
54. Hailman E, Albers J, Wolfbauer G, Tu AY, et al. Neutralization and transfer of lipopolysaccharide by phospholipids transfer protein. *J Biol Chem* 1996;271:12172-12178.
55. Vesey CJ, Kitchens RL, Wolfbauer G, Albers JJ, et al. Lipopolysaccharide-binding protein and phospholipids transfer protein release lipopolysaccharides from gram-negative bacterial membranes. *Infect Immun* 2000;68:2410-2417.
56. Park CT, Wright SD. Plasma lipopolysaccharide-binding protein is found associated with a particle containing apolipoproteins A-I, phospholipids and factor H-related proteins. *J Biol Chem* 1996;271:18054-18060.
57. Vreugdenhil ACE, Snoek AM, van't Veer C, Greve JW, et al. LPS-binding protein circulates in association with ApoB-containing lipoproteins and enhances endotoxin-LDL/VLDL interaction. *J Clin Invest* 2001;107:225-234.
58. Barlage S, Frohlich D, Botcher A, Jauhiainen M, et al. ApoE-containing high density lipoproteins and phospholipids transfer protein activity increase in patients with a systemic inflammatory response. *J Lipid Res* 2001;42:281-290.
59. 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. *J Endotoxin Res* 2003;9:113-118.
60. Levels JH, Lemaire LC, van den Ende AE, van Deventer SJ, et al. Lipid composition and lipopolysaccharide binding capacity of lipoproteins in plasma and lymph of patients with systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure. *Crit Care Med* 2003;31:1647-1653.
61. Hayat S, Raynes JG. Acute phase serum amyloid A protein increases high density lipoprotein to human peripheral blood mononuclear cells and an endothelial cell line. *Scand J Immunol* 2000;51:141-146.
62. Van Lenten BJ, Fogelman AM, Haberland ME, Edwards PA. The role of lipoproteins and receptor-mediated endocytosis in the transport of bacterial lipopolysaccharide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:2704-2708.
63. Cué JI, DiPiro JT, Brunner LJ, Doran JE, et al. Reconstituted high density lipoprotein inhibits physiologic and tumor necrosis factor responses to lipopolysaccharide in rabbits. *Arch Surg* 1994;129:193-197.
64. Van Amersfoort ES, Van Berkel TJ, Kuiper J. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:379-414.
65. Rensen PCN, Van Oosten M, Van De Bilt E, Van Eck M, et al. Human recombinant apolipoprotein E redirects lipopolysaccha-

- ride from Kupffer cells to liver parenchymal cells in rats in vivo. *J Clin Invest* 1997;99:2438-2445.
66. van Leeuwen HJ, van Beek AP, Dallinga-Thie GM, van Strijp JAG, et al. The role of high density lipoprotein in sepsis. *Neth J Med* 2001;59:102-110.
 67. Vreugdenhil AC, Rousseau CH, Hartung T, Greve JW, et al. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein mediates LPS detoxification by chylomicrons. *J Immunol* 2003;170:1399-1405.
 68. Moudry R, Spycher MO, Doran JE. Reconstituted high density lipoprotein modulates adherence of polymorphonuclear leukocytes to human endothelial cells. *Shock* 1997;7:175-181.
 69. Parker TS, Levine DM, Chang JC, Laxer J, et al. Reconstituted high-density lipoprotein neutralizes gram-negative bacterial lipopolysaccharide in human whole blood. *Infect Immun* 1995;63:253-258.
 70. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, et al. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996;271:518-520.
 71. Pearson AM. Scavenger receptors in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 1996;8:20-28.
 72. van Leeuwen HJ, Heezius EC, Dallinga GM, van Strijp JA, et al. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1359-1366.
 73. Chenaud C, Merlani PG, Roux-Lombard P, Burger D, 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.
 74. Cuschieri J, Gourlay D, Garcia I, Jelacic S, et al. Modulation of endotoxin-induced endothelial function by calcium/calmodulin-dependent protein kinase. *Shock* 2003;20:176-182.
 75. Madan B, Ghosh B. Diferuloylmethane inhibits neutrophil infiltration and improves survival of mice in high-dose endotoxin shock. *Shock* 2003;19:91-96.
 76. Cockerill GW, Rye K-A, Gamble JR, Vadas MA, et al. High density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1987-1994.
 77. Cockerill GW, Huehns TY, Weerasinghe A, Stocker C, et al. Elevation of plasma high-density lipoprotein concentration reduces interleukin-1-induced expression of E-selectin in an in vivo model of acute inflammation. *Circulation* 2001;103:108-112.
 78. McDonald MC, Dhadly P, Cockerill G, Cuzzocrea S, et al. Reconstituted high density lipoprotein attenuates organ injury and adhesion molecule expression in a rodent model of endotoxic shock. *Shock* 2003;20:551-557.
 79. Cockerill GW, McDonald MC, Mota-Filipe H, Cuzzocrea S, et al. High density lipoproteins reduce organ injury and organ dysfunction in a rat model of hemorrhagic shock. *FASEB J* 2001;15:1941-1952.
 80. Thiemermann C, Patel NS, Kvale EO, Cockerill GW, et al. High density lipoprotein (HDL) reduces renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1833-1843.
 81. Thiemermann C. Nitric oxide and septic shock. *Gen Pharmacol* 1997;29:159-166.
 82. Szabo C, Thiemermann C. Invited opinion: Role of nitric oxide in hemorrhagic, traumatic, and anaphylactic shock and thermal injury. *Shock* 1994;2:145-155.
 83. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329:2002-2012.
 84. Gong M, Wilson M, Kelly T, Su W, et al. HDL-associated estradiol stimulates endothelial NO synthase and vasodilation in an SR-BI-dependent manner. *J Clin Invest* 2003;111:1579-1587.
 85. Moncada S, Higgs A. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J* 1995;9:1319-1330.
 86. Hickey MJ, Sharkey KA, Sihota EG, Reinhardt PH, et al. Inducible nitric oxide synthase-deficient mice have enhanced leukocyte-endothelium interactions in endotoxemia. *FASEB J* 1997;11:955-964.
 87. Matsunaga T, Nakajima T, Koyama I, Hokari S, et al. Glycated high-density lipoprotein regulates reactive oxygen species and reactive nitrogen species in endothelial cells. *Metabolism* 2003;52:42-49.
 88. Millar CG, Thiemermann C. Carboxy-PTIO, a scavenger of nitric oxide, selectively inhibits the increase in medullary perfusion and improves renal function in endotoxemia. *Shock* 2002;18:64-68.
 89. Cuzzocrea S, Chatterjee PK, Mazzon E, Dugo L, et al. Role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after postischemic injury. *Shock* 2002;18:169-176.
 90. Thiemermann C. Aminoethyl-isothiourea in Gram-positive shock: an inhibitor of inducible nitric oxide synthase or a Jack-of-all-trades? *Shock* 2001;15:453-454.
 91. Wray GM, Millar CG, Hinds CJ, Thiemermann C. Selective inhibition of the activity of inducible nitric oxide synthase prevents the circulatory failure, but not the organ injury/dysfunction, caused by endotoxin. *Shock* 1998;9:329-335.
 92. Navab M, Hough GP, Stevenson LW, Drinkwater DC, et al. Monocyte migration into the subendothelial space of a coculture of adult human aortic endothelial and smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1988;82:1853-1863.
 93. Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R, Shih DM, et al. Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout mice. *Free Radic Biol Med* 2003;34:774-784.
 94. De Geest B, Stengel D, Landeloos M, Lox M, et al. Effect of overexpression of human Apo A-I in C57BL/6 and C57BL/6 apoE-deficient mice on 2 lipoprotein-associated enzymes, platelet-activating factor acetylhydrolase and paraoxonase. Comparison of adenovirus-mediated human Apo A-I gene transfer and human Apo A-I transgenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:E68-E75.
 95. Boisfer E, Stengel D, Pastier D, Laplaud PM, et al. Antioxidant properties of HDL in transgenic mice overexpressing human apolipoprotein A-II. *J Lipid Res* 2002;43:732-741.
 96. Tward A, Xia YR, Wang XP, Shi YS, et al. Decreased atherosclerotic lesion formation in human serum paraoxonase transgenic mice. *Circulation* 2002;106:484-490.
 97. Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. How high-density lipoprotein protects against the effects of lipid peroxidation. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:383-388.
 98. Aviram M, Billecke S, Sorenson R, Bisgaier C, et al. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonase allozymes Q and R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1617-1624.
 99. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:831-842.
 100. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxidase-like activities. *Circulation* 2000;101:2510-2517.
 101. Ahmed Z, Ravandi A, Maguire GF, Emili A, et al. Multiple substrates for paraoxonase-1 during oxidation of phosphatidylcholine by peroxynitrite. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290:391-396.
 102. Kugiyama K, Kerns SA, Morrisett JD, Roberts R, et al. Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins. *Nature* 1990;344:160-162.

103. Shih DM, Gu L, Xia YR, Nacab M, et al. Mice lacking serum para-oxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature* 1998;394:284-287.
104. Imaizumi TA, Stafforini DM, Yamada Y, McIntyre TM, et al. Platelet-activating factor: a mediator for clinicians. *J Intern Med* 1995;238:5-20.
105. Stafforini DM, McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Platelet-activating factor acetylhydrolases. *J Biol Chem* 1997; 272:17895-17898.
106. Steinbrecher UP, Pritchard PH. Hydrolysis of phosphatidylcholine during LDL oxidation is mediated by platelet-activating factor acetylhydrolase. *J Lipid Res* 1989;30:305-315.
107. Wray GM, Foster SJ, Hinds CJ, Thiernemann C. A cell wall component from pathogenic and non-pathogenic gram-positive bacteria (peptidoglycan) synergises with endotoxin to cause the release of tumor necrosis factor-alpha, nitric oxide production, shock, and multiple organ injury/dysfunction in the rat. *Shock* 2001; 15:135-142.
108. Natanson C, Danner RL, Elin RJ, Hosseini JM, et al. Role of endotoxemia in cardiovascular dysfunction and mortality—*Escherichia coli* and *S. aureus* challenges in a canine model of human septic shock. *J Clin Invest* 1989;83:243-251.
109. Kengatharan M, de Kimpe S, Robson C, Foster SJ, et al. Mechanisms of gram-positive shock: identification of peptidoglycan and lipoteichoic acid moieties essential in the induction of nitric oxide synthase, shock, and multiple organ failure. *J Exp Med* 1998;188:305-315.
110. Levine DM, Parker TS, Donnelly TM, Walsh WM, et al. In vivo protection against endotoxin by plasma high density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:12040-12044.
111. Pajkrt D, Doran JE, Koster F, Lerch PG, et al. Antiinflammatory effects of reconstituted high-density lipoprotein during human endotoxemia. *J Exp Med* 1997;184:1601-1608.
112. Netea MG, Curfs JH, Demacker PN, Meis JF, et al. Infusions of lipoproteins into volunteers enhances the growth of *Candida albicans*. *Clin Infect Dis* 1999;28:1148-1151.
113. DiPiro JT, Cue JI, Richards CS, Hawkins ML, et al. Pharmacokinetics of reconstituted human high-density lipoprotein in pigs after hemorrhagic shock with resuscitation. *Crit Care Med* 1996;24:440-444.
114. Vanni HE, Gordon BR, Levine DM, Sloan BJ, et al. Cholesterol and interleukin-6 concentrations relate to outcomes in burn-injured patients. *J Burn Care Rehabil* 2003;24:133-141.

