

DOI: 10.26445/07.03.5

CASO CLÍNICO

Hipertrigliceridemia severa durante el embarazo

Severe hypertriglyceridemia during pregnancy

Hipertrigliceridemia grave durante a gravidez

Fiorella Vuan

ORCID: 0000-0002-9716-2879

Médico. Residente Medicina Interna

Virginia Marcalain

ORCID: 0000-0001-6226-1466

Médico. Asistente de la Cátedra de Medicina Transfusional.

Lucia Rodriguez

ORCID: 0000-0002-3367-0217

Médico. Residente de Ginecología y Obstetricia.

Lucia Pedrozo

ORCID: 0000-0003-4725-019X

Médico. Residente de Ginecología y Obstetricia.

Gonzalo Pazos

ORCID: 0000-0001-5277-310X

Médico internista. Asistente de Clínica Médica.

Federico Sanchez

ORCID: 0000-0002-2458-4229 Médico. Ex Residente de Medicina Interna.

Valentina Zubiaurre

ORCID: 0000-0002-9490-577X

Médico internista. Profesora Adjunta de Clínica Médica.

Leonardo Sosa

ORCID: 0000-0002-1489-689

Médico internista. Profesor Director de Clínica Médica.

Resumen: Durante el embarazo se producen cambios a nivel de la concentración de los lípidos debido a cambios fisiológicos con el fin de favorecer una adecuada nutrición fetal, estos cambios rara vez tienen consecuencias clínicas. Se presenta el caso clínico de una gestante que a las 31 semanas de edad gestacional se le diagnostica un estado hipertensivo del embarazo, constatándose hipertrigliceridemia severa con alto riesgo de pancreatitis. Se realizó recambio plasmático terapéutico y gemfibrozilo, con buena respuesta clínica.

Palabras clave: embarazo; hipertrigliceridemia; recambio plasmático terapéutico.

Abstract: During pregnancy, changes occur at the level of lipid concentration due to physiological changes in order to promote adequate fetal nutrition, these changes rarely have clinical consequences. The clinical case of a pregnant woman is presented who at 31 weeks of gestational age is diagnosed with a hypertensive state of pregnancy, confirming severe hypertriglyceridemia with a high risk of pancreatitis. Therapeutic plasma exchange and gemfibrozil were performed, with a good clinical response.

Key words: pregnancy; hypertriglyceridemia; therapeutic plasma exchange.

Resumo: Durante a gravidez ocorrem alterações ao nível da concentração de lípidos devido a alterações fisiológicas de forma a promover uma nutrição fetal adequada, estas alterações raramente têm consequências clínicas. Apresenta-se o caso clínico de uma grávida que às 31 semanas de idade gestacional é diagnosticada com estado hipertensivo da gravidez, confirmando hipertrigliceridemia grave com elevado risco de pancreatite. Foi realizada plasmáfereze terapêutica e gemfibrozil, com boa resposta clínica.

Palavras-chave: gravidez; hipertrigliceridemia; troca de plasma terapêutica.

Recibido: 24/03/2022 - **Aceptado:** 18/06/2022

Policlínica de Alto Riesgo Obstétrico. Clínica Médica B. Hospital de Clínicas – “Dr. Manuel Quintela” Facultad de Medicina. Universidad de la República (UdelaR). Montevideo, Uruguay.

Correspondencia. E-mail: mariavuan@gmail.com

Introducción

Durante el embarazo se producen cambios a nivel de la concentración de los lípidos debido a cambios fisiológicos con el fin de favorecer una adecuada nutrición fetal, estos cambios habitualmente no tienen consecuencias clínicas.

Excepcionalmente, pueden producirse aumentos severos a nivel de los triglicéridos, cuyas complicaciones más importantes corresponden a la pancreatitis aguda, el síndrome de hiperviscosidad y la preeclampsia. ⁽¹⁾

En cuanto a la pancreatitis aguda durante el embarazo, la hipertrigliceridemia se reconoce como responsable de más de la mitad de los casos. Este riesgo es mayor cuando los valores de triglicéridos superan los 1000 mg/dL. ⁽²⁾

Una proporción de estas pacientes pueden padecer una hipertrigliceridemia preexistente conocida, pero muchas de ellas se presentarán por primera vez durante el embarazo. ⁽³⁾

A continuación reportamos el caso clínico de una paciente embarazada que presentó hipertrigliceridemia severa.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 37 años, índice de masa corporal (IMC) pre gestacional 24.5 kg/m², con antecedente de ser tabaquista e hipertensión arterial crónica (HTAc) sin control ni tratamiento.

En lo ginecoobstétrico: multipara, 6 gestas previas. Se destaca que presentaba mala historia obstétrica, dada por tres abortos espontáneos precoces y estados hipertensivos del embarazo a modo de hipertensión gestacional y preeclampsia en sus gestaciones previas.

En este embarazo presentaba diabetes gestacional y dosificación de anticuerpos antifosfolípidicos positivos (anticardiolipina IgM e inhibidor lúpico positivos) constituyendo un Síndrome Antifosfolípido Obstétrico por lo que se inició enoxaparina subcutánea 40 mg/día, ácido acetilsalicílico 100 mg/día y calcio 2 g/día por vía oral para prevención de preeclampsia.

A las 31 semanas de edad gestacional se diagnosticó un estado hipertensivo del embarazo a HTAc con un síndrome preeclampsia eclampsia (SPE) sobreagregado. En contexto de control paraclínico por esta situación, se constataron muestras sanguíneas de aspecto lactescente, obteniéndose perfil lipídico con triglicéridos plasmáticos (TGL) de 6821 mg/dL y colesterol total (CT) de 755 mg/dL. La paciente no presentó náuseas, vómitos, dolor abdominal ni ninguna otra sintomatología digestiva.

Con dicho hallazgo se discute en forma interdisciplinaria (Medicina Interna, Ginecología y Medicina Transfusional) las posibles opciones terapéuticas. Dado que presentaba cifras de hipertrigliceridemia severa con alto riesgo de pancreatitis, se decidió realizar recambio plasmático terapéutico (RPT) y se inició gemfibrozilo a dosis de 1200 mg/día asociado a omega 3, 2 g/día.

Los procedimientos de RPT se realizaron con el separador celular Spectra Optia® que ofrece la ventaja de mantener la volemia estable por trabajar con un flujo continuo y con un pequeño volumen extracorpóreo lo que minimiza los efectos adversos. Se utilizaron venas periféricas como vías de acceso y retorno. Se realizó monitorización electrocardiográfica continua materna y monitorización cardiotocográfica fetal durante el procedimiento. Se posicionó a la paciente en decúbito con lateralización a izquierda para evitar la compresión de la vena cava inferior y favorecer el retorno venoso de los miembros inferiores. En cada procedimiento se intercambié 0,8 de volemia, se utilizó como anticoagulante solución de ácido cítrico, citrato de sodio y dextrosa. Como fluido de reposición se usó albúmina al 5% con gluconato de calcio 10 mL al 10% por cada litro de reposición para prevenir efectos adversos derivados de la hipocalcemia inducida por el citrato.

En total se realizaron tres RPT, con descenso del valor de TG. En la tabla 1 y gráfico 1 se presentan la evolución del nivel de TG.

Tabla 1: Evolución de valores de triglicéridos. Abreviatura – TGL: triglicéridos plasmáticos

Fecha	21/04	23/04	25/04	26/04	30/04	06/05	15/05	18/05
TGL (mg/dL)	6821	1420	1770	1835	1373	1168	1400	653

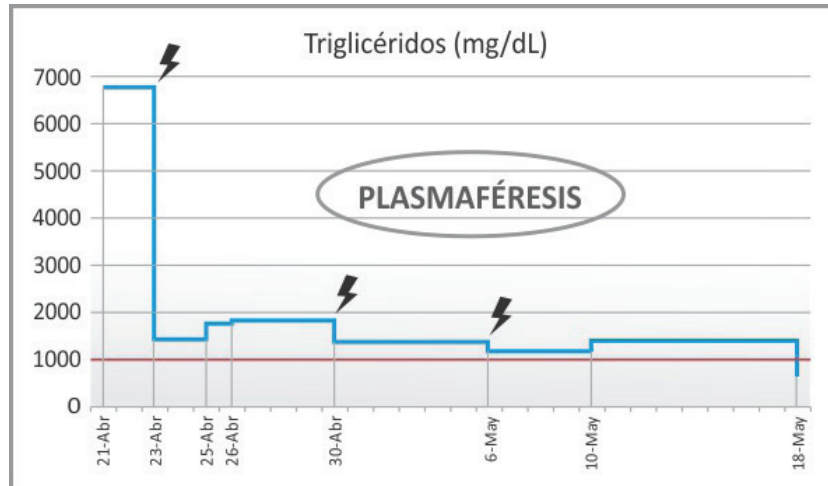


Gráfico 1: Evolución de triglicéridos en función de sesiones de recambio plasmático terapéutico.

Los 3 procedimientos fueron muy bien tolerados por la paciente sin presentar ningún evento adverso y sin ninguna complicación a nivel fetal.

Si bien se constató un descenso inicial de TGL, no presentó cambio significativo luego del segundo y tercer recambio, manteniendo el valor de TGL por encima de 1000 mg/dL. El funcional y enzimograma hepático fue normal durante todo el embarazo.

A las 36 semanas presentó cifras hipertensivas de severidad con duplicación del valor de creatinemia y persistencia de TGL mayores a 1000 mg/dL por lo cual se decide la interrupción del embarazo mediante operación cesárea de urgencia. Se obtuvo un recién nacido sano, vigoroso de 2836 g, sin complicaciones del puerperio.

A las 48 hs de la cesárea presentaba TGL de 653 mg/dL otorgándole alta hospitalaria. A 10 días del puerperio el nivel de los mismos era de 350 mg/dL por lo que se suspende tratamiento farmacológico. Continuó con controles clínicos y paraclínicos en policlínica de Medicina Interna.

Discusión

El embarazo representa un estado fisiológico en el que se producen cambios metabólicos necesarios para asegurar una reserva energética suficiente que garantice el adecuado desarrollo y crecimiento fetal. Durante el tercer trimestre de embarazo y coincidiendo con el máximo crecimiento fetal, existe un aumento de la actividad lipolítica y catabólica causada por la resistencia a la insulina que se produce durante este período, lo que provoca una disminución acelerada de los depósitos grasos y un aumento de los TGL maternos. ⁽⁴⁾

A finales del segundo y tercer trimestre el estrógeno y el lactógeno placentario humano se elevan, lo que genera un aumento de la lipogénesis y síntesis de VLDL hepáticas con la consecuente supresión de la actividad de la lipasa hepática. Como resultado, los niveles de HDL y LDL ricos en triglicéridos aumentan. El lactógeno placentario humano elevado causa resistencia a la insulina que conduce a una disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa y por tanto aumento de la lipólisis en el tejido adiposo. Debido a la gran cantidad de ácidos grasos libres en la circulación, hay un mayor sustrato para la síntesis de triglicéridos hepáticos. ⁽⁵⁾

La concentración de TGL aumenta gradualmente, alcanzando un pico durante el tercer trimestre llegando hasta casi el doble de los valores de no embarazadas. Pueden coexistir también otros factores coadyuvantes de las alteraciones del metabolismo lipídico tales como el aumento de peso excesivo, la diabetes, el consumo de alcohol y drogas (corticoides, diuréticos y betabloqueantes) y las anomalías genéticas del metabolismo lipídico. ⁽⁶⁾

La identificación temprana de mujeres en riesgo de hipertrigliceridemia gestacional es esencial e idealmente debería suceder en la etapa preconcepcional. Se aconseja solicitar perfil lipídico en forma pregestacional o lo más precoz posible durante el embarazo, a las pacientes con dislipemia previa conocida o con alto riesgo de presentarla. Las pacientes que presenten antecedentes de pancreatitis y aquellas con antecedentes familiares de hipertrigliceridemia también deben ser evaluadas. ⁽⁷⁾

En cuanto a las complicaciones vinculadas a la hipertrigliceridemia, la mortalidad materno-fetales reportada por pancreatitis aguda corresponden a un 37% y 60% respectivamente. La hipertrigliceridemia como causa de pancreatitis supone una mayor gravedad y por tanto

empeora el pronóstico de la enfermedad. (2) Es responsable de hasta un 56% de los casos de pancreatitis durante el embarazo. (9)

Los niveles altos de TGL frecuentemente se asocian con niveles bajos de colesterol HDL y altos niveles de partículas de colesterol LDL pequeñas y densas. En varios metanálisis, los TGL han demostrado ser un factor de riesgo cardiovascular independiente y son una causa directa de enfermedad cardiovascular. (9)

No existen guías de práctica clínica para el tratamiento de la hipertrigliceridemia durante el embarazo, y la mayoría de las recomendaciones provienen de reportes de casos. Wong et al propusieron una estrategia de manejo que incluye un abordaje por parte de un equipo multidisciplinario, una dieta baja en grasas y carbohidratos de bajo índice glucémico con apoyo nutricional (reemplazo de ácidos grasos omega 3 y triglicéridos de cadena media según sea necesario), con precaución para evitar la deficiencia de ácidos grasos esenciales (10).

El tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia durante el embarazo debe realizarse considerando siempre el balance riesgo-beneficio. En una revisión sistemática publicada recientemente se plantea el uso de ácidos omega 3 y dieta baja en grasas como primera línea de tratamiento cuando los valores de TGL son mayores a 500 mg/dl. Si esta no es efectiva o la hipertrigliceridemia es severa, debe considerarse el uso de fibratos (11).

Los ácidos omega 3 y el ácido nicotínico disminuyen los TGL en un 45 y un 30 - 50%, respectivamente, pero la respuesta de estos tratamientos es lenta, por lo que no son del todo útiles en pacientes con hipertrigliceridemia grave. (12)

Los fibratos disminuyen las concentraciones de TGL en un 40 - 60% y aumentan los niveles de HDL. (12) Desde el punto de vista de la seguridad, el uso de fibratos durante el embarazo, sólo existen unos pocos casos reportados, sin haberse observado efectos deletéreos tanto materno como fetales. La ecuación riesgo beneficio habilita su indicación en situaciones de gravedad. (13)

El uso de gemfibrozilo no ha mostrado efectos teratogénicos en humanos y ha sido evaluado en ratas y conejos recibiendo dosis de hasta 200 mg / kg durante la organogénesis, sin observarse ningún efecto teratogénico. (14)

La aféresis terapéutica se reserva para pacientes con síntomas de pancreatitis e hipertrigliceridemia mayor 500 mg/dL o para pacientes asintomáticas con hipertrigliceridemia muy severas donde la terapia farmacológica no ha logrado disminuir el valor de TGL a valores en rango de seguridad. (11)

El RPT es una técnica de depuración extracorpórea diseñada para extraer de la circulación sanguínea sustancias nocivas de alto peso molecular como los autoanticuerpos, complejos inmunes, crioglobulinas, endotoxinas y lipoproteínas que contienen colesterol. La mortalidad y la morbilidad debidas a complicaciones de la hipertrigliceridemia grave, disminuyen cuando el RPT se realiza tan pronto como sea posible. Sin embargo, es un tratamiento costoso y no está disponible en todos los centros hospitalarios. (1)

La experiencia documentada sugiere que la aféresis terapéutica ha sido efectiva. En nuestro medio, parte de nuestro grupo, ha reportado ya resultados exitosos con este tipo de terapia (13).

Por otra parte la experiencia existente con pacientes no embarazadas con hipertrigliceridemia severa sugiere que los efectos de este tipo de tratamientos son transitorios en ausencia del control de los aspectos de la fisiopatología de la enfermedad, incluida la restricción de grasa y el adecuado control metabólico (3).

Conclusiones

Durante el embarazo existen cambios a nivel del metabolismo lipídico que generan un aumento gradual de los triglicéridos. Cuando supera rangos de severidad, supone un riesgo materno-fetal dado sus potenciales complicaciones, siendo la pancreatitis una de las más temidas. Existen múltiples estrategias terapéuticas que el equipo médico tratante debe conocer con el objetivo de mantener el nivel de triglicéridos en rangos de seguridad en vistas a evitar complicaciones.

Agradecimientos

A las Cátedras de Ginecología- Obstetricia y Medicina Transfusional.

Bibliografía

- 1- Goldberg AS, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2589-96. doi: 10.1210/jc.2012-1250.
- 2- Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol.* 2009 Apr;104(4):984-91. doi: 10.1038/ajg.2009.27.
- 3- Wong B, Ooi TC, Keely E. Severe gestational hypertriglyceridemia: A practical approach for clinicians. *Obstet Med.* 2015 Dec;8(4):158-67. doi: 10.1177/1753495X15594082.
- 4- Mauri M, Calmarza P, Ibarretxe D. Dislipemias y embarazo, una puesta al día. *Clín. investig. arterioscler.* 2021; 33(1): 41-52.
- 5- Kleess LE, Janicic N. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy: a case report and review of the literature. *AACE Clin Case Rep.* 2018 Oct 5;5(2):e99-e103. doi: 10.4158/ACCR-2018-0168.
- 6- Ducarme G, Maire F, Chatel P, Luton D, Hammel P. Acute pancreatitis during pregnancy: a review. *J Perinatol.* 2014 Feb;34(2):87-94. doi: 10.1038/jp.2013.161.
- 7- Cruciati G, Nemeti G, Goidescu I, Anitan S, Florian A. Hypertriglyceridemia triggered acute pancreatitis in pregnancy - diagnostic approach, management and follow-up care. *Lipids Health Dis.* 2020 Jan 4;19(1):2. doi: 10.1186/s12944-019-1180-7.
- 8- Chang CC, Hsieh YY, Tsai HD, Yang TC, Yeh LS, Hsu TY. Acute pancreatitis in pregnancy. *Zhonghua YiXue Za Zhi (Taipei).* 1998;61(2):85-92.
- 9- Cao S, Dao N, Roloff K, Valenzuela GJ. Pregnancies Complicated by Familial Hypertriglyceridemia: A Case Report. *AJP Rep.* 2018 Oct;8(4):e362-e364. doi: 10.1055/s-0038-1676832.
- 10- Izquierdo-Ortiz MJ, Abaigar-Luquin P. Hipertrigliceridemia severa: Tratamiento con plasmaféresis. *Nefrología (Madr.)* 2012; 32(3): 417-418.
- 11- Gupta M, Liti B, Barrett C, Thompson PD, Fernandez AB. Prevention and Management of Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis During Pregnancy: A Systematic Review. *Am J Med.* 2022 Jun;135(6):709-714. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.12.006.
- 12- Basar R, Uzum AK, Canbaz B, Dogansen SC, Kalayoglu-Besisik S, Altay-Dadin S, et al. Therapeutic apheresis for severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 May;287(5):839-43. doi: 10.1007/s00404-013-2786-z.
- 13- Echeverría C, Zubiaurre V, Coppola F, Oholeguy P, Sosa L. Embarazo e Hipertrigliceridemia familiar: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. *Rev. Soc. Obstet. Ginecol. B. Aires.* 2020; (99) 18-21.
- 14- Sunman H, Canpolat U, Sahiner L, Aytemir K. Use of fenofibrate during the first trimester of unplanned pregnancy in a patient with hypertriglyceridemia. *Ann Pharmacother.* 2012; 46(2):e5. doi: 10.1345/aph.1Q626.

Aportes de cada autor al artículo

Fiorella Vuan: Concepción y diseño del trabajo, redacción del manuscrito.

Virginia Marcalain: Redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito.

Lucia Rodríguez: Concepción y diseño del trabajo, redacción del manuscrito.

Lucia Pedrozo: Concepción y diseño del trabajo, redacción del manuscrito.

Gonzalo Pazos: Concepción y diseño del trabajo, revisión crítica del manuscrito.

Federico Sánchez: Concepción y diseño del trabajo, redacción del manuscrito.

Valentina Zubiaurre: Concepción y diseño del trabajo, revisión crítica del manuscrito.

Leonardo Sosa: Concepción y diseño del trabajo, revisión crítica del manuscrito.