

PANCREATITIS AGUDA SECUNDARIA A HIPERTRIGLICERIDEMIA: UNA ENTIDAD A TENER EN CUENTA

Dra. Ana Pardillos Tomé¹ / Dra. Ana Comín Orce² / Dra. María Guillén Gómez³ / Dr. Francisco Marcilla Córdoba⁴

¹ Servicio de Digestivo. Hospital Ernest Lluch. Calatayud. Zaragoza

² Servicio de Oncología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

³ Servicio de Hematología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

⁴ Servicio de Medicina Interna. Hospital de Alcañiz. Teruel

RESUMEN

La hipertrigliceridemia severa suele ser consecuencia de la combinación de una predisposición genética y la influencia de factores exógenos. Cifras de triglicéridos en sangre por encima de 1000 mg/dl se han asociado a mayor riesgo de pancreatitis aguda. La hipertrigliceridemia puede ser causa de pancreatitis aguda recurrente si ésta no es corregida. En casos seleccionados existen medidas específicas encaminadas a disminuir los valores de triglicéridos, como la insulina o la plasmaféresis.

PALABRA CLAVE

Hipertrigliceridemia. Pancreatitis aguda. Plasmaféresis

ABSTRACT

Severe hypertriglyceridemia is the result of genetic predisposition and the influence of exogenous factors. Triglyceride levels above 1000 mg/dl have been associated with an increased risk of acute pancreatitis. Hypertriglyceridemia may cause recurrent acute pancreatitis if it is not treated. There are specific measures to lower triglycerides, such as insulin or plasmapheresis.

KEY WORDS

Hypertriglyceridemia. Acute Pancreatitis. Plasmapheresis



Fig. 1. Corte de TAC abdominal. Destaca aumento de la cabeza de páncreas, con una calcificación en su interior y líquido peripancreático.

INTRODUCCIÓN

La hipertrigliceridemia es un agente etiológico bien establecido de pancreatitis aguda (PA), constituyendo la 3ª causa después de la litiasis biliar y el alcohol, con una incidencia de 1-7%¹. El manejo inicial no difiere al de la PA debida a otras causas, aunque existen medidas específicas encaminadas a conseguir un descenso de los niveles de triglicéridos en sangre, indicadas en casos seleccionados. Presentamos el caso de una mujer joven con diagnóstico de PA por hipertrigliceridemia, repasando a continuación aspectos diferenciales a tener en cuenta en el manejo de esta patología, a menudo infradiagnosticada.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 43 años, sin hábitos tóxicos conocidos, con antecedentes de hipertigliceridemia en tratamiento con fenofibrato, neuralgia del trigémino y psoriasis. Índice de masa corporal 21 kg/m². 3 años antes, tras detectar un nódulo axilar palpable, fue diagnosticada de carcinoma infiltrante de mama (T3N1M0), recibiendo quimioterapia neoadyuvante, siendo intervenida mediante mas-

tectomía y linfadenectomía axilar derecha y completando tratamiento posterior con radioterapia sobre pared costal y territorio ganglionar, junto con quimioterapia adyuvante durante 1 año. Igualmente inició hormonoterapia con tamoxifeno. En los últimos años, la paciente refería presentar episodios intermitentes de dolor epigástrico, náuseas y vómitos, habiendo realizado gastroscopia sin hallazgos. En los meses previos, los episodios eran casi diarios, por lo que la paciente abandonó el tratamiento habitual con tamoxifeno y fenofibrato, atribuyendo la clínica a mala tolerancia a estos fármacos.

Meses después, la paciente acudió a Urgencias por presentar dolor agudo a nivel epigástrico irradiado en cinturón, junto con náuseas y vómitos. A su llegada presentó: TA 155/95 mmHg, 95 lpm y 95% de saturación de oxígeno, sin fiebre. A la exploración destacaba abdomen doloroso en epigastrio con defensa a la palpación y peristaltismo disminuido. Los datos analíticos fueron: glucosa 85 mg/dl, urea 24 mg/dl, creatinina 0.76 mg/dl, amilasemia 202 UI/L (normal de 28-100 UI/L), sodio 129 mEq/l, triglicéridos 4253 mg/dl, PCR 0.13 mg/dl, 12300 leucocitos, 73% neutrófilos, hemoglobina 9.1g/dl, hematocrito 38%, amilasa en orina 2588 UI/L. Se

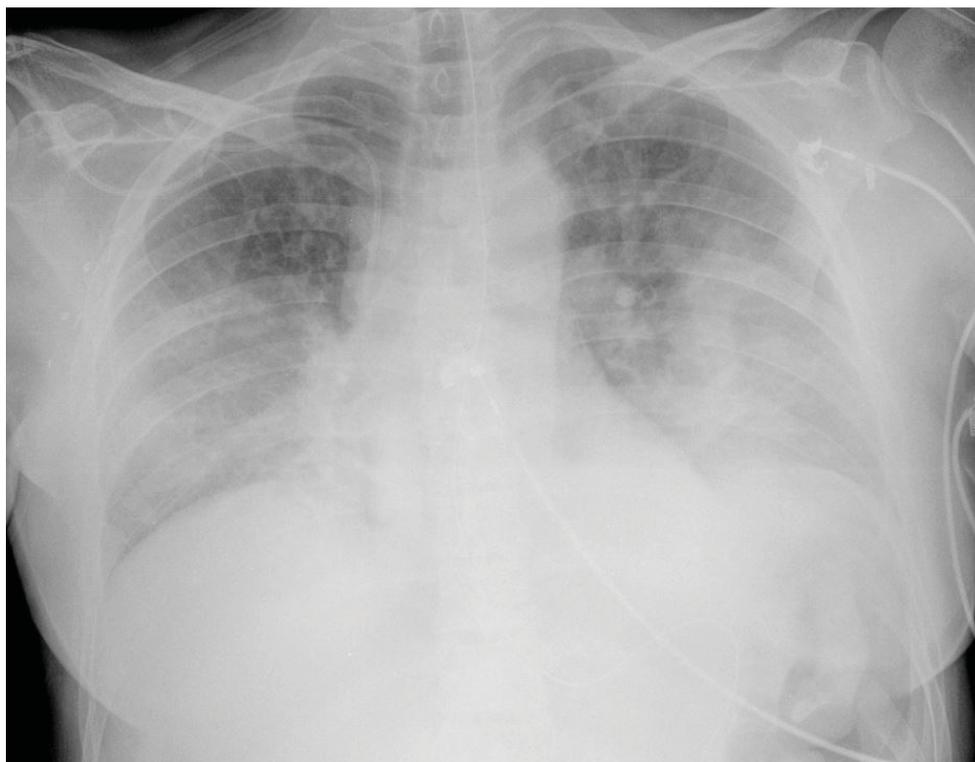


Fig. 2. Radiografía de tórax. Derrame pleural bilateral de predominio izquierdo.

realizó TAC el día de admisión en Urgencias, observando un voluminoso aumento de la cabeza de páncreas con calcificaciones en su interior y abundante líquido peripancreático (Fig. 1). No se detectó litiasis biliar.

Se indicó hidratación intravenosa, analgesia y reposo digestivo. En las primeras 48 horas presentó cuadro de insuficiencia respiratoria aguda secundaria a diestrés y derrame pleural bilateral, siendo trasladada a UCI (Fig. 2). Progresivamente mejoró la situación respiratoria sin requerir ventilación mecánica. Tampoco presentó otros datos de disfunción orgánica ni sepsis. A los 7 días de evolución, se realizó TAC de control observando área de necrosis en cabeza de páncreas, trabeculación de la grasa y colecciones peripancreáticas mal definidas de contenido heterogéneo. Los niveles de triglicéridos descendieron a 650 mg/dl a las 72 horas y menos de 500 mg/dl en controles analíticos sucesivos. Ante sospecha de hipertrigliceridemia como origen de la pancreatitis, se reintrodujo tratamiento con fenofibrato al comenzar tolerancia oral.

DISCUSIÓN

El nivel de triglicéridos a partir del cual puede desencadenarse un episodio de PA es

desconocido y puede variar entre individuos. Diferentes estudios han observado que niveles superiores a 1000 mg/dl se asocian a PA, siendo poco probable el riesgo de presentarla con valores inferiores. Se estima que el riesgo de presentar un episodio de PA en la población general es 0.5-1%. En los individuos con niveles de triglicéridos por encima de 1000 mg/dl el riesgo aumenta a 5%, y en aquellos con hipertrigliceridemia por encima de 2000 mg/dl el riesgo de PA asciende hasta 10-20%². Se ha observado que cada aumento de 100 mg/dl de triglicéridos por encima de 1000 mg/dl, supone un aumento del riesgo de PA del 3%^{3,4}.

Hasta en un tercio de los casos de PA de cualquier causa, y más especialmente en los de origen alcohólico, se observan elevaciones discretas de triglicéridos, sin llegar a superar la cifra de 1000 mg/dl, siendo esta elevación un factor asociado y no el causante de PA.

La hipertrigliceridemia severa con valores superiores a 1000 mg/dl suele ser resultado de la combinación de una susceptibilidad genética que condiciona una alteración en el metabolismo lipídico, junto con la influencia de factores secundarios como diabetes, obesidad, alcohol, hipotiroidismo, embarazo, síndrome nefrótico, síndrome de Cushing, acromegalia o adminis-

Notas Clínicas

tración de ciertos fármacos como estrógenos, tamoxifeno, corticoides, furosemida, azatioprina, ciclosporina, metildopa, isotretinoína... entre otros.

El mecanismo patogénico por el cual el exceso de triglicéridos desencadena pancreatitis no es del todo conocido. Una de las teorías implica a la lipasa pancreática que actuaría sobre los triglicéridos desencadenando un daño directo sobre el tejido pancreático. También se ha planteado la posibilidad de isquemia por hiperviscosidad capilar o la predisposición genética debida a mutaciones, como CFTR o ApoE².

La presentación clínica de la PA secundaria a hipertrigliceridemia es indistinguible de la debida a otras causas. Como cualquier PA, llegamos al diagnóstico con la regla 2 sobre 3, en la que se requieren al menos 2 criterios de los 3 siguientes: clínica típica, elevación de amilasa y/o lipasa igual o mayor a 3 veces al límite superior de la normalidad y criterios radiológicos compatibles. En presencia de hipertrigliceridemia, debemos tener en cuenta que los niveles de amilasa, tanto en sangre como en orina, pueden mostrarse falsamente bajos, lo que puede dificultar o retrasar el diagnóstico. Se piensa que el exceso de triglicéridos puede inhibir la acción enzimática de la amilasa⁵. Si existe sospecha de PA, se recomienda repetir la determinación con dilución del suero en solución salina. Los valores de lipasa no se modifican por el exceso de triglicéridos, por lo que resulta un marcador analítico más fiable en este escenario. Igualmente, la hipertrigliceridemia también puede desencadenar pseudohiponatremia, como ocurrió en nuestro caso.

La hipertrigliceridemia no tratada puede ser causante de PA de repetición, por lo que es necesaria su detección y corrección durante el primer episodio para evitar tanto la recidiva como el desarrollo futuro de enfermedad cardiovascular. Nuestra paciente presentaba calcificaciones pancreáticas visibles en TAC, lo que sugiere cronicidad y posibilidad de procesos inflamatorios previos por esta causa. Por ello, es importante pensar en la hipertrigliceridemia en especial en pacientes con PA en los que no se detecta litiasis biliar ni existe antecedente de consumo de alcohol. También debemos sospecharla ante el hallazgo de plasma de aspecto

lechoso o en pacientes que presenten algún factor de riesgo como obesidad, diabetes mal controlada o administración de ciertos fármacos. Nuestra paciente había recibido tamoxifeno, antagonista estrogénico utilizado como terapia hormonal en el cáncer de mama, capaz de aumentar los niveles de triglicéridos en sangre, aunque en los últimos meses había abandonado el tratamiento por lo que no fue un factor responsable en este caso.

Se recomienda la investigación de triglicéridos de forma precoz, ya que con el ayuno los niveles de triglicéridos en sangre descienden drásticamente a las 24-48h. Una proporción de PA catalogadas como idiopáticas, son realmente debidas a hipertrigliceridemia, debido a que no se realizó la determinación durante las primeras horas tras la admisión hospitalaria, al no estar disponible o no ser sospechada.

En cuanto al pronóstico, existe controversia sobre si la PA por hipertrigliceridemia es más grave que la debida a otras causas. Existen varios estudios que asocian la PA por hipertrigliceridemia a un curso más desfavorable, así como mayor incidencia de complicaciones locales, pancreatitis crónica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), fallo orgánico persistente o necesidad de UCI, respecto al grupo de PA de otras etiologías⁶. Otros estudios no encuentran esta asociación, aunque en ellos se incluyeron pacientes con niveles relativamente bajos de triglicéridos (<1000 mg/dl). La tendencia actual según los estudios más recientes es pensar que la PA por hipertrigliceridemia se asocia a mayor gravedad.

El manejo inicial de la PA por hipertrigliceridemia no difiere al de otras causas, requiriendo hidratación intravenosa, reposo digestivo y analgesia. Se recomienda estratificar el riesgo mediante escalas validadas como BISAP o de forma más sencilla, evaluando la presencia de SIRS o disfunción orgánica, catalogando la gravedad de PA en leve, moderadamente grave o grave según la Clasificación revisada de Atlanta.

En cuanto al manejo específico de la hipertrigliceridemia, son escasas las guías clínicas disponibles. Mediante el ayuno los niveles de triglicéridos descienden rápidamente en las primeras 48-72 horas. En casos seleccionados en los que falla el manejo conservador, existen

Notas Clínicas

alternativas terapéuticas para descender los niveles de triglicéridos en sangre, como la administración de insulina, heparina o la plasmaféresis.

La insulina, tanto subcutánea como intravenosa, se ha demostrado segura y eficaz en disminuir los valores plasmáticos de triglicéridos, especialmente en pacientes diabéticos, pero también en pacientes no diabéticos requiriendo en este caso añadir soluciones glucosadas^{7, 8}. Esto se explica debido a que la insulina potencia la acción de la lipoproteinlipasa. La heparina también ha sido propuesta por algunos autores como agente eficaz en disminuir los niveles de triglicéridos. Hoy en día no se recomienda su uso para este fin, ya que puede producir un efecto rebote al ser retirada, sin olvidar el riesgo de hemorragia intrapancreática⁸.

Existen varios reportes de casos comunicando el beneficio de la plasmaféresis en la disminución de los valores de triglicéridos, consiguiendo descensos del 60-80% tras 1 o 2 sesiones⁹. No obstante, el procedimiento no ha demostrado una disminución de la mortalidad ni de la incidencia de complicaciones locales y no está exento de efectos adversos como bacteriemia al requerir un acceso venoso central, trombosis venosa o hemorragia. Por ello, se recomienda individualizar en cada caso e indicar si está disponible en casos muy seleccionados, como pacientes con PA en los que los valores de triglicéridos se mantengan por encima de 1000 mg/dl tras 24-48 horas.

Con el fin de evitar episodios futuros de PA, es fundamental la indicación de medidas higiénico-dietéticas como control de peso, limitación del consumo de grasas y carbohidratos, ejercicio físico regular, abstinencia alcohólica, control de factores de riesgo como diabetes y suspensión de fármacos responsables. Aunque lo ideal sería alcanzar niveles normales de tri-

glicéridos, un objetivo terapéutico aceptable sería conseguir valores por debajo de 500 mg/dl. En cuanto al tratamiento farmacológico, los fibratos son los fármacos de primera línea, bien tolerados y capaces de disminuir los niveles de triglicéridos un 25-40%¹⁰. Se prefiere el uso de fenofibrato frente a gemfibrozilo, debido al menor riesgo de miopatía. Para conseguir un adecuado control, pueden asociarse en combinación ácidos grasos omega-3, que presentan la ventaja de tener acción inmediata¹¹. El ácido nicotínico se considera fármaco de 2ª línea, limitado por sus efectos secundarios como flushing facial, intolerancia digestiva o hepatotoxicidad. Las estatinas en monoterapia no son útiles para descender los niveles de triglicéridos, estando indicadas únicamente en combinación con fibratos por su efecto sinérgico en pacientes en los que persisten valores superiores a 1000 mg/dl. Existen nuevas terapias en estudio como la lomitapida (inhibidor de la proteína microsomal transferidora de triglicéridos) indicada en hipercolesterolemia familiar homocigota¹² o la terapia génica con tiparvovec en individuos con deficiencia genética de lipoproteinlipasa¹³.

CONCLUSIONES

Se recomienda determinar el valor de triglicéridos en sangre en aquellos pacientes con PA no secundaria a litiasis biliar ni alcohol o en aquellos que presenten factores de riesgo para desarrollar hipertrigliceridemia. No obstante, consideramos que lo más recomendable sería investigar los valores de triglicéridos en todos los pacientes con PA y preferiblemente en las primeras horas tras la admisión hospitalaria. Aún se requiere mayor evidencia científica para determinar el manejo ideal de esta entidad así como la selección de pacientes a los que indicar plasmaféresis.

Notas Clínicas

BIBLIOGRAFÍA

1. Murphy MJ, Sheng X, MacDonald TM, Wei L. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Intern Med* 2013;173:162.
2. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(3):195-203. doi:10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a
3. Rashid N, Sharma PP, Scott RD, Lin KJ, Toth PP. Severe hypertriglyceridemia and factors associated with acute pancreatitis in an integrated health care system. *J Clin Lipidol*. 2016;10(4):880-890. doi:10.1016/j.jacl.2016.02.019
4. Wan J, He W, Zhu Y, et al. Stratified analysis and clinical significance of elevated serum triglyceride levels in early acute pancreatitis: a retrospective study. *Lipids Health Dis* 2017;16:124.
5. Kitagawa S, Sawai K. Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis with Normal Pancreatic Enzymes. *Am J Med*. 2018 Jul;131(7): e299-e300. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.02.013.
6. Vipperla K, Somerville C, Furlan A, et al. Clinical Profile and Natural Course in a Large Cohort of Patients With Hypertriglyceridemia and Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51(1):77-85. doi:10.1097/MCG.0000000000000579
7. Henderson SR, Maitland R, Mustafa OG, Miell J, Crook MA, Kottegoda SR. Severe hypertriglyceridaemia in Type 2 diabetes mellitus: beneficial effect of continuous insulin infusion. *QJM*. 2013;106(4):355-359. doi:10.1093/qjmed/hcs238
8. Kuchay MS, Farooqui KJ, Bano T, et al. Heparin and insulin in the management of hypertriglyceridemia-associated pancreatitis: case series and literature review. *Arch Endocrinol Metabol* 2017;61:198.
9. Click B, Ketchum AM, Turner R, et al. The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology* 2015;15:313.
10. Rosenson RS. Fenofibrate: treatment of hyperlipidemia and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:1319.
11. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:CD003177.
12. Brahm AJ, Hegele RA. Lomitapide for the treatment of hypertriglyceridemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(12):1457-1463. doi:10.1080/13543784.2016.1254187
13. Gaudet D, Méthot J, Déry S, et al. Efficacy and long-term safety of alipogene tiparvovec (AAV1-LPLS447X) gene therapy for lipoprotein lipase deficiency: an open-label trial. *Gene Ther*. 2013;20(4):361-369. doi:10.1038/gt.2012.43