

Pancreatitis durante la gestación, una complicación frecuente de la hipertrigliceridemia

E. Borrajo, E. Álvarez-Silvares, R. Rodríguez-Núñez, M.J. Janeiro, R. Viñán, A. González-González^a y C. Abades

^aMédico de Familia. Complejo Hospitalario de Ourense. Ourense. España.

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso clínico de una primigesta que, durante el tercer trimestre, inicia un cuadro tórpido de dolor abdominal y una pancreatitis aguda secundaria a una hipertrigliceridemia genética por déficit de apolipoproteína CII. Revisamos estas tres entidades en relación con la gestación.

Se define pancreatitis como el proceso inflamatorio del páncreas, y en relación con la gestación cuando se produce durante la misma o en las 6 semanas siguientes al parto.

CASO CLÍNICO

Paciente de 18 años, primigesta, que acudió a consultas externas de tocología con gestación de 26 semanas de amenorrea nunca controlada. Durante la historia obstétrica no refirió antecedentes familiares ni personales de interés. Asintomática, la ecografía realizada en la primera consulta correspondió con amenorrea; se solicitaron hemograma, elemental y cultivo de orina, bioquímica general, serología, grupo Rh y test de O'Sullivan.

En el resultado de la analítica destacaba una hipertrigliceridemia de 2.350 mg/dl, ante lo cual se reinterrogó a la paciente, hallándose antecedentes de patología cardíaca en su madre y único hermano. La paciente fue remitida con carácter urgente a la unidad de lípidos dependiente del servicio de medicina interna.

Acudió a urgencias a las 37 semanas de amenorrea con dolor abdominal de inicio brusco, acompañado de náuseas y vómitos y buen estado general. Monitorización fetal: dinámica irregular, feto reactivo, por lo que

fue diagnosticada de parto. A las 6 h del ingreso se produjo un empeoramiento brusco de la paciente con hipotensión, taquicardia materna mantenida (140 lat/min), taquipnea, disnea y aumento progresivo del dolor abdominal. No se registraron latidos fetales, se confirmó la muerte fetal por ecografía.

Laboratorio: hemoglobina 18,9 g/dl; hematócrito 45,3%. Plaquetas y estudio de coagulación dentro de la normalidad. Glucosa, 90 mg/dl.

Ante el empeoramiento progresivo de la paciente con afeción del nivel de conciencia y Bishop 3-4, se decidió cesárea urgente.

Durante el acto quirúrgico se observó: cavidad peritoneal ocupada por gran cantidad de líquido blanco-amarillento, espeso y graso (aproximadamente un litro y medio) que fue remitido para su estudio citológico. Asas intestinales y epiplón con múltiples depósitos grasos; se practicó biopsia de epiplón. Extracción de recién nacido, de 3.100 g, varón, que fue remitido para la realización de una autopsia. Líquido amniótico claro, placenta sin patología macroscópicamente visible. Ante los hallazgos en las asas intestinales se avisó al servicio de cirugía, que observó esplenomegalia, adenopatías retroperitoneales y gran orificio en el mesocolon transversal con ascenso de gran parte del yeyuno que se reparó en el acto quirúrgico.

En la analítica urgente se observó: hemoglobina 15,1 g/dl; hematócrito del 44%; leucocitosis; plaquetas, 89.000. Alargamiento del tiempo de protrombina (15,7) y disminución del TPTA. Triglicéridos 10.842 mg/dl (50-190); colesterol total normal. Las transaminasas normales. Calcio 4,6 mg/dl (8,6-10,4); α -amilasa, 640 U/l (10-120); amilasa, 745 U/l y lipasa, 432 U/l.

La tomografía axial computarizada puso de manifiesto anulación de la cola pancreática, y cuerpo y cabeza de páncreas normales.

El resultado de la biopsia de epiplón evidenció necrosis grasa e inflamación aguda.

 Aceptado para su publicación el 19 de enero del 2001.

La bioquímica de líquido ascítico fue: glucosa, 121 mg/dl; proteínas, 2,2; triglicéridos, 27, y α -amilasa, 2.044

La paciente ingresó en el servicio de reanimación, a los 3 días postintervención, con empeoramiento progresivo con distensión abdominal, anemia grave, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hiperglucemia, alteración de la coagulación y aumento de LDH. Se decidió realizar laparotomía exploradora por sospecha de necrosis y/o absceso pancreático. Se encontró ascitis de 5 l, pancreatitis grave con necrosis de la cola pancreática, trombosis de la vena esplénica y esplenomegalia. Se practicaron pancreatectomía distal y limpieza peritoneal, así como esplenectomía.

El postoperatorio fue anodino, y la paciente fue dada de alta al mes de iniciarse el cuadro con el diagnóstico de pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia. Fue remitida al servicio de endocrinología para un estudio definitivo.

Tras estudio ambulatorio, fue diagnosticada de déficit de apolipoproteína CII y se instauró tratamiento con gemfibrozilo y dieta. Los triglicéridos a los 6 meses de iniciado el tratamiento eran de 829 mg/dl.

DISCUSIÓN

La pancreatitis durante la gestación tiene una incidencia que, según los diferentes autores, varía de un caso entre 1.000 y 12.000 gestaciones¹⁻³, cifra similar a la del resto de la población (incidencia inferior al 0,5%); sin embargo, la mortalidad por pancreatitis durante la gestación es muy superior a la de la población general, posiblemente por el retraso en el diagnóstico. La mayor incidencia durante la gestación se encuentra en el tercer trimestre.

El espectro anatomopatológico de la pancreatitis aguda varía desde la forma edematosa, que suele tener una evolución leve y una duración limitada, hasta la forma necrosante con una mortalidad estimada del 60%⁴. Existen múltiples causas de pancreatitis que se recogen en la tabla I, pero las más frecuentemente encontradas son la colelitiasis biliar y el etilismo; siendo la primera la principal causa durante la gestación⁵ y el etilismo la más frecuente en la población general. La mayor predisposición durante el embarazo a la formación de cálculos biliares podría determinar la presentación de esta afección. A pesar de conocerse múltiples factores etiológicos que desencadenan el cuadro de pancreatitis aguda, todavía no se reconoce un solo mecanismo fisiopatológico capaz de englobarlas a todas; la teoría más ampliamente aceptada para explicar la fisiopatología de la inflamación aguda del páncreas es la autodigestión, según la cual diferentes factores

TABLA I. Causas de pancreatitis aguda

Etilismo agudo y crónico
Colelitiasis biliar
Postoperatoria
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
Traumatismos (sobre todo abdominales no penetrantes)
Metabólicas
Hipertrigliceridemia
Síndrome por déficit de apolipoproteína CII
Hipercalcemia
Insuficiencia renal
Trasplante renal
Esteatosis hepática aguda del embarazo
Pancreatitis hereditaria
Infecciones
Parotiditis
Hepatitis viral
Infecciones por virus <i>Coxsackie</i> , <i>Echo</i> , citomegalovirus
Infecciones por <i>Micoplasma</i> , <i>Campylobacter</i>
Fármaco
Asociación definida
Azatioprina, 6-mercaptopurina
Sulfamidas
Diuréticos tiazídicos
Tetraciclinas
Estrógenos
Ácido valproico
Pentamidina
Asociación probable
Paracetamol
Nitrofurantoína
Metildopa
Eritromicina
Salicilatos
Metronidazol
Antiinflamatorios no esteroideos
Inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina
Causas vasculares y vasculitis
Enfermedades del tejido conjuntivo
Lupus eritematoso sistémico
Angeítis necrosante
Púrpura trombocitopénica trombótica
Úlcera péptica penetrante
Obstrucción de la ampolla de Vater
Enteritis regional
Divertículo duodenal
Páncreas dividido

como endotoxinas, isquemia, anoxia, infecciones virales, etc., son capaces de activar las enzimas proteolíticas (proelastasa, quimiotripsinógeno, tripsinógeno, fosfolipasa A) en el páncreas en lugar de la luz intestinal. Estas enzimas activadas no sólo digieren los tejidos pancreáticos y peripancreáticos, sino que a su vez, son capaces de activar otras enzimas como la elastasa y la fosfolipasa. Finalmente las enzimas activadas lisan las membranas citoplasmáticas y ocasionan proteólisis, edema, hemorragia intersticial y lesión vascular. La lesión y muerte celular produce un aumento de la liberación de enzimas, dando lugar a

TABLA II. Factores pronósticos de la pancreatitis. Criterios de Ranson e Imrie

Al ingreso
Edad > 55 años
Leucocitosis > 16.000/ μ l
Hiperglucemia > 200 mg/dl
LDH en suero > 400 U/l
SGOT > 250 U/l
Primeras 48 h
Descenso del hematocrito > 10%
Déficit de líquidos > 4.000 ml
Hipocalcemia < 8 mg/dl
Hipoxemia (PO_2 < 60 mmHg)
Incremento de BUN > 5 mg/dl
Hipoalbuminemia < 3,2g/dl

una mecanismo de retroalimentación positiva, que es lo que se conoce comúnmente como «tormenta pancreática».

La clínica de esta patología durante el embarazo suele presentar dolor agudo e intenso en el epigastrio que frecuentemente irradia a la región dorsal (dolor en hemicinturón), pero también al tórax, flancos y región hipogástrica. El dolor es más intenso en decúbito supino y suele aliviarse cuando la paciente se sienta con el tronco flexionado y las rodillas recogidas. Se puede acompañar de náuseas y vómitos, y exacerbarse con la comida. Es posible encontrar este cuadro en su inicio sólo con náuseas y vómitos, sin apenas dolor abdominal.

En la exploración física se pueden encontrar febrícula, taquicardia e hipotensión, y no es raro el shock. La ictericia es poco frecuente, cuando aparece se debe al edema de la cabeza del páncreas que comprime la porción intrapancreática del colédoco. Se puede encontrar afección pulmonar (más frecuente en lado izquierdo) como atelectasias, estertores basales y derrame pleural. Se encuentran ciertos grados de defensa abdominal no proporcionales al dolor manifiesto. Los ruidos intestinales pueden encontrarse disminuidos o ausentes. En raras ocasiones se puede encontrar una coloración azul pálido periumbilical (signo de Cullen) y/o coloración azul-rojo-morada en los flancos (signo de Turner), ambas son secundarias a la degradación tisular de la hemoglobina y revelan la presencia de una pancreatitis grave.

El diagnóstico de la pancreatitis aguda suele establecerse por la elevación de la amilasa sérica. Valores tres o más veces por encima del valor normal prácticamente aseguran el diagnóstico si se descarta enfermedad de las glándulas salivales, perforación e infarto intestinal, cetoacidosis diabética y uremia. Los valores séricos de amilasa no se alteran durante la gestación normal^{6,7}. No se evidencia una relación di-

recta entre los valores de la amilasemia y la gravedad del cuadro. Los valores de amilasa sérica retornan a la normalidad en 48-72 h; sin embargo, la lipasa sérica o la isoamilasa son más sensibles dado que se mantienen elevadas de 7 a 14 días tras el episodio de dolor. Los valores elevados de lipasa o tripsina séricas suelen ser diagnósticos en los casos de pancreatitis con hipertrigliceridemia de base, dado que esta última (en el 15-20% de los casos) puede cursar con valores «falsamente» normales de amilasemia.

Otros datos que se pueden encontrar son leucocitosis, hiperglucemia, hipocalcemia e hiperbilirrubinemia. Muchos de ellos son factores pronósticos como se puede observar en la tabla II.

El diagnóstico se puede completar, de ser necesario, con técnicas de imagen como la ecografía.

Se debe realizar diagnóstico diferencial con procesos que clínica o analíticamente sean compatibles, tales como gestación ectópica, hiperemesis gravídica, úlcera péptica perforada, obstrucción intestinal aguda, infarto de miocardio, oclusión vascular mesentérica, cólico renal, coledocitis, neumonía, cetoacidosis diabética, etc.

En la mayoría de los casos la pancreatitis es una enfermedad de evolución limitada que cede espontáneamente de 3 a 7 días después de instaurado el tratamiento. Las medidas habituales son analgesia, dieta absoluta, líquidos y coloides intravenosos (para mantener la volemia) y aspiración nasogástrica.

Complicaciones maternas: en 1973 se comunicaba una mortalidad materna cercana al 40%⁸, actualmente la mortalidad maternofoetal tiende a cero⁹. La mortalidad materna acontece sobre todo en los primeros 7 días (60%) y se debe, en su mayoría, a fallo pulmonar, el 40% restante a sepsis. Otras complicaciones son quistes y pseudoquistes pancreáticos, derrame pleural, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, derrame pericárdico, coagulación vascular diseminada, trombosis de la porta, trombosis de la arteria renal, embolia grasa, etc.

Complicaciones fetales: pérdidas fetales en el 60% en gestaciones del primer y segundo trimestre. En el tercer trimestre aumenta la incidencia de parto prematuro (posiblemente por la liberación de prostaglandinas).

La mayoría de los pacientes con hipertrigliceridemia y pancreatitis, cuando se estudian *a posteriori*, presentan signos de un trastorno subyacente del metabolismo lipídico que probablemente preceden a la aparición de la pancreatitis. Muchos de estos enfermos son propensos a la recurrencia de pancreatitis incluso en la infancia (revaluada nuestra historia clínica, la paciente presentaba múltiples ingresos por dolor abdominal durante su infancia que nunca se filiaron). Los

TABLA III. Causas de hipertrigliceridemia

Obesidad
Diabetes mellitus
Insuficiencia renal crónica
Lipodistrofia
Glucogenosis
Alcohol
Derivación ileal
Estrés
Sepsis
Embarazo
Fármacos: estrógenos, isotretinoína, bloqueadores beta, glucocorticoides, resinas secuestradoras de ácidos biliares, tiacidas
Hepatitis aguda
Lupus eritematoso sistémico
Gammapatía monoclonal: mieloma múltiple, linfomas

pacientes con déficit de apolipoproteína CII (Apo-CII) tienen mayor incidencia de pancreatitis.

Los valores plasmáticos de los triglicéridos (TE) durante el embarazo evidencian un aumento progresivo hasta aproximadamente la mitad del tercer trimestre donde se encuentra el nivel máximo, para luego ir descendiendo progresivamente, tras el parto los valores de triglicéridos retornan a los normales¹⁰. La explicación posible¹¹ para esta variación sería que el lactógeno placentario humano a través de su actividad lipolítica genera un aumento de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, éstos pueden incorporarse a la producción de triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado. Es posible que la progesterona, que incrementa la actividad lipasa específica hepática, conlleve un aumento de las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL), la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) materna favorece la hipertrigliceridemia¹².

El diagnóstico de la hipertrigliceridemia se realiza determinando los valores de lípidos plasmáticos tras ayuno de una noche. Para definir hipertrigliceridemia se han empleado concentraciones superiores al percentil 90-95 para la edad y sexo. Las elevaciones aisladas de TG plasmáticos se pueden deber a un aumento de los valores de VLDL (tipo IV) o a combinaciones de VLDL y quilomicrones (Qm) (tipo V), es rara la elevación aislada de Qm (tipo I). El plasma suele ser transparente si los niveles de TG son menores de 400 mg/dl, y se enturbia cuando son superiores y las partículas de VLDL (y/o los Qm) alcanzan un tamaño suficiente como para dispersar la luz. Cuando existen Qm aparece una capa cremosa flotando por encima del plasma si se almacena en frío durante varias horas. Cuando los valores de triglicé-

ridos superan los 1.000 mg/dl (quilomicronemia) aparecen xantomas eruptivos, pequeñas pápulas rojo-anaranjadas en tronco y extremidades, y los vasos retinianos pueden presentar un color naranja-amarillento (lipemia *retinalis*). El principal riesgo de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos superiores a 1.000 mg/dl es la pancreatitis, y menos frecuente la cardiopatía isquémica.

Las causas encontradas de hipertrigliceridemia, aparte de la familiar, se pueden ver en la tabla III.

Entre las causas familiares de hipertrigliceridemia encontramos el déficit de la apoproteína CII. Es un trastorno poco frecuente, autosómico recesivo, que cursa con déficit funcional de la LPL, con manifestaciones similares a la deficiencia familiar de ésta. La Apo CII funciona como activador de la LPL; su déficit supone la imposibilidad de hidrolizar Qm y VLDL adecuadamente, con la consiguiente aparición de hipertrigliceridemia intensa. El diagnóstico se sospecha en adultos o niños con cuadros recurrentes de pancreatitis; la ausencia de Apo-CII en electroforesis en gel y la demostración de que la transfusión de plasma provoca un espectacular descenso de los triglicéridos plasmáticos confirman el diagnóstico. El tratamiento consiste en la restricción de grasa en la dieta de por vida y tratamiento farmacológico con fibratos, como el gemfibrozilo, los cuales parece que estimulan la enzima LPL.

Existen múltiples publicaciones en las que no se encuentran efectos teratogénos del tratamiento con gemfibrozilo durante la gestación¹³⁻¹⁵.

RESUMEN

El déficit genético de apolipoproteína CII es una rara entidad que cursa con hipertrigliceridemia aislada. La hipertrigliceridemia se asocia a cuadros de pancreatitis de repetición desde la infancia, si bien algunos de estos pacientes siguen sin filiar en la edad adulta; de este modo, encontramos el caso de una gestante con un cuadro de pancreatitis secundaria a hipertrigliceridemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bartelink A, Gimbrere J, Schoots F, Dony J. Maternal survival after acute haemorrhagic pancreatitis complicating late pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1988; 29: 41.
2. McKay A, O'Neil J, Imrie C. Pregnancy. Pancreatitis and gallstones. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 47.

3. Maringhini A, Lankisch MR, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd, Di Magno EP. Acute pancreatitis in postpartum period: a population-based case-control study. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 361.
4. Karimani I, Porter KA, Langevin RE, Banks PA. Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1636.
5. Block P, Kelley TR. Management of gallstone pancreatitis during pregnancy and the postpartum period. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 168: 426.
6. Strickland D, Haut J, Widish J, Strickland K, Pérez R. Amylase and isoamylase activities in serum of pregnant women. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 389.
7. Ordorica S, Frieden F, Marks F, Hoskins I, Young B. Pancreatic enzyme in pregnancy. *J Reprod Med* 1991; 36: 359.
8. Wilkinson EJ. Acute pancreatitis in pregnancy: a review of 98 cases and report of 8 new cases. *Obstet Gynecol Surv* 1973; 28: 281.
9. Ramin KD, Ramin SM, Richey SD, Cunningham FC. Acute pancreatitis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 187.
10. Knopp RH, Montes A, Warth MR. Carbohydrate and lipid metabolism in laboratory indices of nutritional status in pregnancy. Washington, DC: National Academy of Sciences, 1978; 35-88.
11. Sanderson SL, Iverius PH, Wilson DE. Successful hyperlipemic pregnancy. *JAMA* 01991; 265: 1858.
12. Herrera E, Lasunción MA, Gómez-Coronado D, Aranda P. Role of lipoproteinlipase activity on lipoprotein metabolism and the fate of circulating triglycerides in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1575.
13. Morse AN, Whitaker MD. Successful pregnancy in a woman with lipotrophic diabetes mellitus. *J Reprod Med* 2000; 45: 850.
14. Perrone G, Critelli C. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Minerva Ginecol* 2000; 48: 573.
15. Keilson LM, Vary CP, Sprecher DL, Renfrew R. Hyperlipidemia and pancreatitis during pregnancy in two sisters with a mutation in the lipoprotein lipase gene. *Ann Intern Med* 1996; 15: 425.