

Pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia.

Revisión de la literatura y un caso clínico interesante

Herbert Arturo Jacobo Dubon¹, Erwin González Maza², Mylene Mejía³

Resumen

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio reversible. La pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia se define por la presencia de altos niveles de triglicéridos y/o plasma lechoso, en ausencia de otros factores etiológicos de pancreatitis. El alcohol y los cálculos biliares son las principales causas de la pancreatitis aguda. En tercer lugar, se encuentra la hipertrigliceridemia, causante del 1%–38% de las pancreatitis. Los pacientes con hipertrigliceridemia tienen un riesgo de desarrollar pancreatitis del 1,5%. Cuando estos niveles superan los 1 000 mg/dl, el riesgo asciende al 20,2%.

A continuación, se presenta el caso de una paciente femenina de 17 años de edad, que acude a la sala de emergencia con dolor abdominal, con antecedente de diabetes mellitus tipo 1, a quien se le diagnostica pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia. Se describe el abordaje en emergencia. Se presenta una revisión de la literatura.

Palabras clave

Pancreatitis aguda, triglicéridos, hipertrigliceridemia.

■ INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio reversible, que puede limitarse a la afectación del órgano o de acuerdo a su severidad producir afectación multisistémica. Su rango de severidad va de leve a severa y esta última tiene una tasa de mortalidad del 10%–30%, dependiendo de la presencia de necrosis estéril o infectada. Su etiología es muy variada, pero dentro de las principales causas se destaca la colecistitis-coledocolitiasis y el consumo de alcohol. La hipertrigliceridemia posee una frecuencia mucho más baja como etiología de la pancreatitis aguda con reportes entre

un 1,3% y un 11%, según la literatura cuando los niveles de triglicéridos alcanzan valores por encima de 1 000 mg/dl. Sin embargo, la hipertrigliceridemia se observa como factor asociado en el 12% al 39% de las pancreatitis agudas. Existen causas menos frecuentes como las toxinas, un origen metabólico, vascular, o mecánico, infecciosos, idiopático, entre otras, con reportes de casos en la literatura.(1)

■ PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 17 años de edad que es atendida en emergencia por presentar dolor abdominal localizado en epigastrio que irradiaba en banda y que aparece luego de ingerir alimentos. De intensidad 9/10, se asocia a vómitos de contenido gástrico en número de tres a cuatro. La paciente fue diagnosticada seis meses, previos a este episodio, con diabetes tipo 1, que debutó como cetoacidosis

1. Médico, Jefe de Residentes

2. Médico, Jefe del Departamento de Medicina Interna

3. Médica Residente

Hospital Pedro de Bethancourt, La Antigua, Guatemala
Autor correspondiente: Dr. Edwin Maza; Correo electrónico:
medintantigua@gmail.com

y es ingresada durante cinco días en la Unidad de Cuidados Intensivos; actualmente es tratada con insulina intermedia NPH, 26 unidades por las tardes.

EXAMEN FÍSICO AL INGRESO

Presión arterial: 100/70 mmHg



Imagen 1. Placas de aspecto nodular o papular que son la expresión cutánea de depósitos de lípidos en la piel; pueden ser normolipémicos o dislipémicos. Los xantomas eruptivos se producen por acumulación de triglicéridos y pueden desaparecer con rapidez porque éstos se desintegran con mayor facilidad.

Frecuencia cardíaca: 115 lpm

Frecuencia respiratoria: 24 rpm

Temperatura axilar: 36,8 °C

SO₂ (saturación de oxígeno): 97%

Se realiza tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen, que reportó marcado aumento de tamaño del páncreas de forma difusa, llegando a medir a nivel de la cabeza 3,71 cm; el cuerpo 4,07 cm y la cola 3,83 cm, con marcados cambios de la grasa peripancreática. También se observa líquido libre en ambas correderas paracólicas. No hay abscesos ni colecciones adyacentes. Los hallazgos corresponden a pancreatitis aguda que, según los criterios de Baltazar, corresponden al grado C.



Imagen 2. Suero hiperlipémico

Como datos relevantes, estando la paciente en posición antiálgica, al evaluar el abdomen se encuentra distendido, con ruidos gástricos disminuidos, dolor en epigastrio e hipocondrio izquierdo a la palpación superficial y profunda. No se palpan masas. Se evidencia dermatosis diseminada en piel de miembros superiores e inferiores, que afecta las caras anterior y lateral, el área de pliegues de codos y rodillas; caracterizada por múltiples neoformaciones hemisféricas de tamaño variable desde 0,2 a 1,0 cm de

Tabla 1. Resultado de los estudios de laboratorio

QUÍMICA	HEMATOLOGÍA
Glucosa 493mg/dl	Recuento total de leucocitos 9,74 K/uL
Creatinina 0,20mg/dl	Neutrófilos 86,5%
Sodio 115	Linfocitos 9,8%
Potasio 4,69	Hemoglobina 18 gr/dl
ASAT* 41 U/L	Plaquetas 338K/uL
ALAT* 44 U/L	
LDH* 479 U/L	
HbA1* 14,25%	
Amilasa 719 U/L	
Lipasa 866 U/L	
Colesterol total 897mg/dl	
Triglicéridos 7061mg/dl	
HDL* 3mg/dl	
VLDL* 1416mg/dl	

*ASAT, aspartato aminotransaminasa; ALAT, alanina aminotransaminasa; LDH, lactato deshidrogenasa; HbA1, Hemoglobina A1; HDL, lípidos de alta densidad; VLDL, lípidos de muy baja densidad

diámetro, con bordes irregulares, de consistencia firme, de color amarillo-anaranjado, indoloros, y de evolución crónica. (Imagen 1)

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Se tomaron muestras de laboratorio (Tabla 1), donde se observa en el tubo de ensayo coloración lechosa que se superpone a la muestra de sangre venosa (Imagen 2).

Se realiza tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen, que reportó marcado aumento de tamaño del páncreas de forma difusa, llegando a medir a nivel de la cabeza 3,71 cm; el cuerpo 4,07 cm y la cola 3,83 cm, con marcados cambios de la grasa peripancreática. También se observa líquido libre en ambas correderas paracólicas. No hay abscesos ni colecciones adyacentes. Los hallazgos corresponden a pancreatitis aguda que, según los criterios de Baltazar, corresponden al grado C.

■ REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

TERMINOLOGÍA

La hipertrigliceridemia (HTG) se define por el nivel sérico de triglicéridos (TGs) en ayunas de > 150 mg/dL (1.7 mmol/L). La HTG se clasifica según el grado de elevación de triglicéridos de la siguiente manera:

El Programa Nacional Educativo de colesterol (ATP III) categoriza los triglicéridos (TGs) nivel normal (<150), límite alto (150–199), alto (200–499) y muy alto (> 500

mg/dL) (1 mmol) = 88,5736 mg/dL [4]. Típicamente, los niveles de TG > 1000 mg/dL han sido asociados con pancreatitis aguda.(1,4,13)

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la pancreatitis por hipertrigliceridemia (PHTG) es del 1 al 14% de todos los casos de pancreatitis aguda y hasta el 56% de los casos de pancreatitis durante el embarazo. Existen diferencias demográficas entre los pacientes con PHTG y otras causas de pancreatitis. Como ejemplo, en un estudio prospectivo de 400 casos consecutivos de pancreatitis aguda, los pacientes con PHTG eran más jóvenes (44 versus 52 años), predominantemente varones (65% vs 45%), obesos (57% vs 34 %) y diabéticos (38% vs 17%).

FISIOPATOLOGÍA

El mecanismo exacto de la fisiopatología de la pancreatitis aguda inducida por hipertrigliceridemia (por sus siglas en inglés: HTG-AP) no está claramente definido.

La teoría ampliamente aceptada propone que los triglicéridos en exceso son hidrolizados por la lipasa pancreática a altas concentraciones de ácidos grasos libres. A medida que se excede la capacidad de unión de la albúmina plasmática, se forman ácidos grasos libres, estructuras misceláneas que actúan como detergentes, plaquetas atacantes, endotelio vascular y células acinares. El ambiente se vuelve cada vez más ácido e isquémico debido a la alta concentración de quilomicrones capilares, que luego conduce a un mayor daño por radicales libres. Esta teoría está respaldada por estudios experimentales en que la adición de ácidos grasos libres al páncreas canino aislado perfundido causa edema y hemorragia.(2,4)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación inicial de la pancreatitis aguda inducida por hipertrigliceridemia (PAHTG) es similar a la de la pancreatitis aguda debida a otras causas: dolor abdominal epigástrico severo y persistente, náuseas y vómitos. La mayoría de los adultos con PAHTG presentan síntomas en la quinta década de la vida. Sin embargo, los pacientes con algunos trastornos hereditarios de HTG (p. ej., hiperlipidemia tipo I) pueden desarrollar ataques de pancreatitis aguda en la primera infancia o la adolescencia.(1,9)

Los hallazgos de exploración física que sugieren una hipertrigliceridemia subyacente (HTG) pueden estar presentes en pacientes con PAHTG. Estos incluyen xantomas eruptivos sobre las superficies extensoras de los

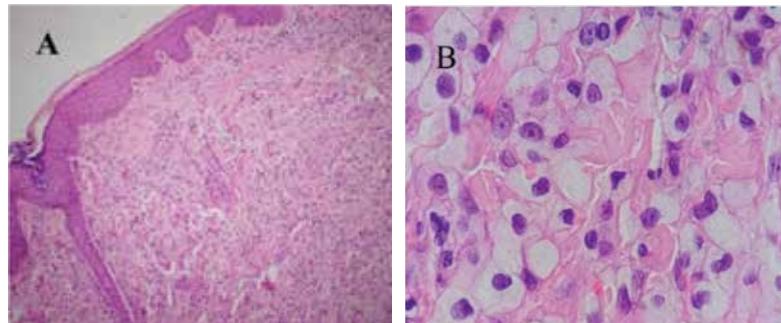


Imagen 4 A: Se puede ver una panorámica de la piel en la que se observa, en dermis papilar y reticular, fibras de colágeno sustituidas por proliferaciones benignas de células grandes con citoplasma claro.

Imagen B: Se observa abundante citoplasma claro con múltiples microvacuolas, que son espacios que fueron dejados por lípidos, que se pierden durante el procesamiento del tejido, y restos de colágeno.

brazos, las piernas, las nalgas y la espalda, causados por la hiperquilomicronemia persistente y la hepatoesplenomegalia por infiltración grasa.

Clínicamente, las lesiones aparecen como pápulas de rápida evolución con un tono rojo a amarillento y tienen alrededor de 1 a 5 mm de diámetro.(11,15)

La lipemia retinal se puede observar en

pacientes con concentraciones de triglicéridos superiores a 4000 mg/dL (45 mmol/L). En esta condición, las arterias y vénulas retinianas, y a menudo el fondo mismo, desarrollan un color rosa pálido debido a la dispersión de la luz por quilomicrones grandes. La visión no se ve afectada y la lipemia retinal es reversible con la reducción de los niveles de triglicéridos.(1)

TRATAMIENTOS

El tratamiento inicial es similar a cualquier caso de pancreatitis aguda, que involucra reposo pancreático por disminución de la ingesta oral, hidratación intravenosa, y manejo del dolor. Los pacientes deben estar estratificados según el riesgo.

Sobre la severidad de la pancreatitis aguda para guiar el manejo adecuado;

Pacientes con grado Balthazar E y/o APACHE

La puntuación II ≥ 8 debe considerarse como pancreatitis grave y ser potencialmente atendida en la unidad de cuidados intensivos.

Además, para el tratamiento de la pancreatitis hipertrigliceridémica se han descrito específicamente varias modalidades de tratamiento. (4,5,9)

Insulina

Existen en la literatura varias series de casos que hablan del tratamiento exitoso de la PAHTG basado en la administración de insulina. Su mecanismo de acción está basado en potenciar la actividad de la LPL (lipoproteína lipasa), que degrada los TGs a ácidos grasos y glicerol, tras 3 o 4 días de tratamiento. También se ha comprobado que la insulina aumenta la expresión genética de la LPL. Hay experiencia en el empleo de insulina tanto por vía subcutánea como intravenosa, aunque no se dispone de evidencia suficiente para recomendar una opción frente a la otra.

Heparina

Se puede administrar heparina de forma subcutánea o intravenosa, ya sea en combinación con insulina o aislada.

A pesar de que hay varias publicaciones que informan sobre la posibilidad de disminuir los TG en suero mediante la administración de heparina, su indicación no está clara. La acción de la heparina radica en la liberación plasmática de LPL endotelial, encargada de la degradación de los TG. Sin embargo, este efecto es solo temporal, y conlleva una mayor degradación hepática de la enzima. Esto se traduce en que, tras una disminución inicial, los niveles de TG a largo plazo aumenten de nuevo.(5)

Hipolipemiantes

El tratamiento hipolipemiante debe ser iniciado en cuanto el paciente tolere la vía oral.

Los fibratos poseen un notable efecto de regulación lipídica, ya que pueden reducir los TGs hasta un 50% y aumentar el cHDL hasta un 20%; su efecto sobre el cLDL es variable, aunque siempre modifican el patrón de LDL circulantes hacia formas menos densas con menor aterogenicidad. Las estatinas tienen un moderado efecto reductor de los TGs. En pacientes con TGs normales, el efecto no es apreciable, mientras que en presencia de HTG la reducción de TGs oscila entre el 10 y el 20% con las estatinas menos potentes o con dosis bajas y entre el 20 y el 30% con las más potentes o con dosis altas. (13,13,15)

Plasmaféresis

Según el Journal of Acute Disease en su artículo, Hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis: A systematic review of the literature, la plasmaféresis (PMF) puede ser considerada en pacientes con PAHTG, aunque no quedó claramente demostrado un beneficio clínico significativo. En la mayoría de los pacientes, la plasmaféresis produce una disminución del 66,3% en triglicéridos después de una sesión, y 83,3% después de dos sesiones. Cuando se inicia la PMF en las primeras 48 h, el resultado es favorable en la mayoría de casos. Sin embargo, cuando la instauración del tratamiento se hace de forma más tardía, los resultados son peores. Debe realizarse lo antes posible, de 24 a 48 horas, hasta que los niveles de TGs se hayan reducido a <500 mg/dl (idejalmente) (5,6 mmol/l).(7,8,10,11,12)

Acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia. Review of the literature and an interesting clinical case

Abstract

Acute pancreatitis is a reversible inflammatory process. Acute pancreatitis due to hypertriglyceridemia is defined by the presence of high levels of triglycerides (TGs) and/or milky plasma, in the absence of other etiological factors of pancreatitis. Alcohol and gallstones are the main causes of acute pancreatitis. Hypertriglyceridemia is in third place, causing 1–38% of pancreatitis. Patients with hypertriglyceridemia have a 1.5% risk of developing pancreatitis. When these levels exceed 1000 mg/dl, the risk rises to 20.2%.

The case presented is a 17-year-old female patient, who came

to the emergency room with abdominal pain, a history of type 1 diabetes mellitus, and was diagnosed with acute pancreatitis of hypertriglyceridemic etiology. The approach in the emergency room is described. A review of the literature is presented.

Keyword

Acute pancreatitis, triglycerides, hypertriglyceridemia

■ BIBLIOGRAFÍA

1. Gelrud A, Whitcomb DC, Friedman LGS. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis. 2014; Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/hypertriglyceridemia-induced-acute-pancreatitis>
2. Carr RA, Rejowski BJ, Cote GA, Pitt HA, Zyromski NJ. Systematic review of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A more virulent etiology? Pancreatology, 2016; 16: 469–76. DOI: 10.1016/j.pan.2016.02.011
3. Senosiain Lalastra C, Tavío Hernández E, Moreira Vicente V, Maroto Castellanos M, García Sánchez MC, Aicart Ramos M, et al. Pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia, Gastroenterología y Hepatología, 2013; 36: 274–9.
4. Garg R, Rustagi T, Management of Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis. BioMed Research International, 2018; Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/4721357/>
5. Khan R, Jehangir W, Kalyani Regeti K, Yousif A. Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis: Choice of Treatment. Gastroenterology Res, 2015; 8: 234–236. Disponible en: <https://www.gastrores.org/index.php/Gastrores/article/view/680/738>
6. Coskun A, Erkan N, Yakan S, Yildirim M, Carti E, Ucar D, et al., Erkan Oymaci, Treatment of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis with insulin. Prz Gastroenterol. 2015; 10: 18–22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4411402/pdf/PG-10-23551.pdf>
7. Negoi I, Paun S, Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Negoi RI, et al. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review of the literature. J Acute Dis 2017; 6:1-5 Disponible en: <http://www.jadweb.org/article.asp?issn=2221-6189;year=2017;volume=6;issue=1;spage=1;epage=5;aulast=Negoi>
8. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis N Engl J Med 2016; 375:1972–81 Disponible en: <https://www.bumc.bu.edu/emergencymedicine/files/2017/01/acute-pancreatitis-NEJM-2016.pdf>
9. Joglekar K, Brannick B, Kadaria D, Sodhi A, Therapeutic plasmapheresis for hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis: case series and review of the literature. Ther Adv Endocrinol Metab 2016; 8: 59–65. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2042018817695449>
10. Wollina U, Koch A, Hansel G, Schönlebe J. Eruptive Xantho-

- mas Two Case Reports with Distinct Features. *Maced J Med Sci*. 2018; 6: 2152–4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6290429/pdf/OAMJMS-6-2152.pdf>
11. Saleh MA, Mansoor E, Cooper GS. Case of familial hyperlipoproteinemia type III hypertriglyceridemia induced acute pancreatitis: role for outpatient apheresis maintenance therapy. *World J Gastroenterol*. 2017; 23: 7332–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5677204/pdf/WJG-23-7332.pdf>
 12. Ros E, Laguna JC. Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Revista Española de Cardiología, Suplementos*, 2006; 6:52D–61D.
 13. Rubio MA, Moreno C, Cabrerizo L. Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III (ATP-
 - III) Endocrinología y Nutrición, 2004; 51:254–65.
 14. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Stalenhoef A. Treatment options for hypertriglyceridemia: from risk reduction to pancreatitis Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014; 28:423–37
 15. Mandalia A, Wamsteker EJ, DiMagno M, Recent advances in understanding and managing acute pancreatitis. *F1000Research* 2019, 7(F1000 Faculty Rev):959. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6039949/pdf/f1000research-7-19478.pdf>

Recibido: 5, noviembre, 2018

Revisado: 14, diciembre, 2018

Aceptado: 16, abril, 2019

New class of antibiotic candidates for fighting against superbugs

• September 24, 2019



Scientists have developed a new class of antibiotic drug candidates which has high potential to be developed into a new generation of antibiotics fighting against multi-drug resistant superbugs including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

The novel small molecules, based on a new target, a new chemical structure and a new antimicrobial mechanism, are different from those of existing antibiotics. The new drug candidates demonstrate very effective abilities for inhibiting bacterial growth than commonly used antibiotics, yet with no toxicity to human cells.

Drug resistance has been declared as one of the biggest threats to global health in 2019 by the World Health Organization, with MRSA becoming one of the most serious concerns. Hong Kong cannot be spared from the worsening scourge of MRSA. In 2018, there were 1,218 reported cases of community-associated MRSA (CA-MRSA), as of August this year, there were already 839 cases reported. Despite pharmaceutical research and development investments worldwide, the search for new antibiotics has showed no progress since the mid-1980s.

The development of "Nusbiarylins," a new class of antimicrobial agents, by the interdisciplinary team, led by Dr MA Cong, Assistant Professor in ABCT, comprises experts from both PolyU and Faculty of

Medicine of The Chinese University of Hong Kong.

"Our research is now in the stage of animal studies, conducting infectious model studies and pharmacokinetic studies. These are the critical steps preceding clinical trials on human for drug development. At this moment, there are very few antibiotic related studies being able to complete such stage worldwide. Our findings so far are very promising. said Dr Ma.

New target being identified by innovative antimicrobial mechanism

Most antibiotics currently in the market fight against bacteria through disrupting its DNA synthesis or protein functions. The innovative antimicrobial mechanism focuses on inhibiting the interaction between two proteins, NusB and NusE, which is crucial for synthesis of bacterial ribosomal RNA (rRNA). By designing small molecules to disrupt NusB-NusE interaction, bacterial cell proliferation can thus be curbed.

The team developed a model based on the structure of NusB and NusE, and applied computer-aided screening to screen about 5,000 small molecule compounds with drug-like properties to explore for inhibitors of NusB-NusE interaction. The shortlisted compounds were then put to test for antimicrobial activity against different MRSA strains. A compound, (E)-2-{[(3-ethynylphenyl)imino]methyl}-4-nitrophenol (hereafter addressed as MC4), was identified as having much more effective antibacterial abilities than the commonly used antibiotics. The Minimum Inhibitory Concentration (note: MIC denotes the lowest concentration of a chemical/drug for preventing bacterial growth) of MC4 for some MRSA strains are as low as 8 µg/mL, compared to the MICs of >64 µg/mL demonstrated by two antibiotics in the market, oxacillin and gentamicin.

Tesst of MC4 on human lung and skin cells (infections caused by MRSA often occur in these tissues) indicated no significant toxicity. The fact that NusB and NusE exist only in bacteria and not human cells has also addressed toxicity concern.

"Nusbiarylins" -- a new class of antibiotic candidates The research team has further structurally modified MC4 for optimization. The new class of compounds are named as "Nusbiarylins" (based on their target protein "NusB" and their "biaryl" structure). Laboratory tests of Nusbiarylins against a panel of MRSA strains proved their consistent antibacterial activity, some with MIC as low as 0.125 µg/mL, much better than commonly used antibiotics, including vancomycin with a MIC of 1 µg/mL which is labelled as the "last resort" antibiotic drug in the United States.

Further pre-clinical studies on the in vitro pharmacological properties of Nusbiarylins on human cells indicated that the compounds:

- leading to nearly no hemolysis, an indication of being safe for injection; and
- with excellent result in intestinal absorption, being effective for oral usage.

Yangyi Qiu, et al.. Nusbiarylins, a new class of antimicrobial agents: Rational design of bacterial transcription inhibitors targeting the interaction between the NusB and NusE proteins. *Bioorganic Chemistry*, 2019; 92: 103203 DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103203

Source: The Hong Kong Polytechnic University. "New class of antibiotic candidates for fighting against superbugs." *ScienceDaily*. ScienceDaily, 24 September 2019. <www.sciencedaily.com/releases/2019/09/190924104108.htm>