

Hipertrigliceridemia grave secundaria a cetoacidosis diabética grave: manejo y complicaciones

Severe hypertriglyceridaemia secondary to severe diabetic ketoacidosis: management and complications

Isora González Roca¹, Lucía Carrascón González Pinto¹, Marina Mora Sitjà¹, María Sanz Fernández¹, Daniel Barraca Núñez², Amparo Rodríguez Sánchez¹

¹ Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, Madrid (España)

² Nefrología pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid, Madrid (España)

Resumen

Introducción. El manejo de la cetoacidosis diabética (CAD) y sus complicaciones habituales está bien estandarizado. Sin embargo, la hipertrigliceridemia (triglicéridos > 1.000 mg/dL) es una complicación infrecuente para la que existen distintas alternativas terapéuticas (insulina, heparina y/o plasmaféresis) sin estudios comparativos entre ellas.

Exposición del caso. Paciente de 13 años, que ingresó en un hospital terciario por un cuadro de CAD grave e hipertrigliceridemia grave (triglicéridos, 20.058 mg/dL). Recibió tratamiento con fluidoterapia e insulino terapia intravenosa con corrección progresiva de la cetoacidosis, así como heparina intravenosa para el manejo de la hipertrigliceridemia. Ante el elevado riesgo de pancreatitis, se decidió realizar técnica de plasmaféresis con buena respuesta. Durante el seguimiento ambulatorio presentó un adecuado control metabólico con cifras de triglicéridos normalizadas a las cuatro semanas del diagnóstico. En la actualidad mantiene cifras normales de triglicéridos sin tratamiento hipolipemiente.

Correspondencia:

Isora González Roca, Endocrinología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Calle de O'Donnell, 48, 28009, Madrid, Madrid, España, Tel: 915 86 80 00
E-mail: isora_92@hotmail.com
E-mail: igonroc@gobiernodecanarias.org

Discusión y conclusiones. La hipertrigliceridemia leve-moderada es un hallazgo común en la CAD debido a la disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa secundaria al déficit de insulina. Sin embargo, la hipertrigliceridemia grave es menos frecuente y requiere un tratamiento específico para evitar complicaciones agudas como la pancreatitis. La propia insulina, la heparina y la plasmaféresis son las opciones terapéuticas descritas, pero no disponemos en la actualidad de estudios comparativos de las mismas. La plasmaféresis logra una rápida disminución del nivel de triglicéridos y, a pesar de tratarse de una técnica invasiva, debe considerarse en casos de CAD con hipertrigliceridemia grave, ya que reduce de forma significativa el riesgo de complicaciones.

Palabras clave: Hiperlipidemia, Gravedad, Plasmaféresis, Hipertrigliceridemia, Cetoacidosis diabética

Abstract

Introduction. The management of diabetic ketoacidosis (DKA) and its common complications is well standardised. However, severe hypertriglyceridaemia (triglycerides > 1000 mg/dl) is a rare complication with different therapeutic alternatives (insulin, heparin and/or plasmapheresis) but no studies have been conducted to compare them.

Case description. We report the case of a 13-year-old girl admitted to a children's tertiary hospital for

severe DKA and severe hypertriglyceridaemia (triglycerides 20,058 mg/dl). She received intravenous fluid therapy and insulin therapy with progressive correction of ketoacidosis as well as intravenous heparin for management of hypertriglyceridaemia. Given the high risk of pancreatitis secondary to high triglyceride levels, the decision was also taken to perform a plasmapheresis technique, with a good response. During the outpatient follow-up, she presented adequate metabolic control with normalised triglyceride levels four weeks after diagnosis. Currently, she maintains normal triglyceride levels without lipid-lowering treatment.

Discussion and conclusions. Mild-moderate hypertriglyceridaemia is a common finding in diabetic ketoacidosis due to the decreased lipoprotein lipase activity secondary to insulin deficiency. However, severe hypertriglyceridaemia is less common and requires specific treatment to avoid acute complications such as pancreatitis. Insulin itself, heparin and plasmapheresis are the therapeutic options that have been proposed, but we currently do not have any comparative studies of them. Plasmapheresis achieves a rapid decrease in triglyceride levels and, despite being an invasive technique, it should be considered in cases of diabetic ketoacidosis with severe hypertriglyceridaemia, since it significantly reduces the risk of complications.

Key Words: *Hyperlipidaemia, Severity, Plasmapheresis, Hypertriglyceridaemia, Diabetic ketoacidosis*

Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación común de la diabetes de tipo 1 que en muchas ocasiones constituye la forma de presentación de la enfermedad. En cuanto a las alteraciones metabólicas secundarias, la hipertrigliceridemia está presente en algunos casos de CAD moderada-grave, con cifras de triglicéridos habitualmente inferiores a 1.000 mg/dL⁽¹⁻⁴⁾. La hipertrigliceridemia grave, sin embargo, es una complicación muy poco frecuente con alternativas terapéuticas múltiples (insulina, heparina y/o plasmaféresis) de las que no disponemos estudios comparativos en la actualidad.

Presentamos, a continuación, el caso de una paciente con CAD grave e hipertrigliceridemia grave con buena respuesta al tratamiento con plasmaféresis.

Exposición del caso

Presentamos el caso de una adolescente de 13 años, sin antecedentes personales de interés, que acude trasladada por los servicios de emergencias a un hospital terciario infantil por un cuadro

de obnubilación con escasa respuesta a estímulos. La paciente había presentado dolor abdominal, náuseas, vómitos y cefalea en las últimas 24 horas. Además, refería discreta polidipsia, poliuria y polifagia en los últimos siete meses, así como astenia y amenorrea en los últimos cuatro meses. No presentaba pérdida de peso.

En cuanto a los antecedentes familiares de interés endocrinológico, el padre, el abuelo y un tío paterno presentaban hipercolesterolemia, y la abuela materna presentaba hipotiroidismo no autoinmunitario.

En la exploración inicial se encontraba obnubilada, con lenguaje incomprensible. Se encontraba taquicárdica (FC 130 lpm), hipotensa (TAM 57 mmHg), taquipneica, y con mucosas secas y pálidas. En el servicio de urgencias fue diagnosticada de CAD grave, con glucemia capilar inicial de 567 mg/dL, (venosa de 756 mg/dL), cetonemia inicial de 6 mmol/L y acidosis metabólica grave (pH, 6,81, HCO₃ 0 mmol/L). Presentó una hemoglobina glucosilada inicial de 18,7%, con un péptido C de 1,16 ng/ml.

En el servicio de urgencias la paciente precisó expansiones con cristaloides y bicarbonato sódico, y se instauró tratamiento con insulina en perfusión continua previo al traslado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP).

Tras la extracción de la primera analítica sanguínea, destacó el aspecto "lechoso" de las muestras de sangre obtenidas (Figura 1) y se estableció la sospecha de hiperlipidemia asociada. Los resultados analíticos confirmaron cifras de triglicéridos de 20.058 y colesterol total de 2.162 mg/dL. La ultracentrifugación de la muestra confirmó cifras de triglicéridos de 654 mg/dL, quilomicrones de 19.404 mg/dL y colesterol total de 93 mg/dL.

Ante estos hallazgos, se inició tratamiento con heparina intravenosa y se mantuvo fluidoterapia e insulino terapia intravenosa (dosis máximas de insulina de 0,22 UI/kg/hora). Asimismo, ante el elevado riesgo de pancreatitis por hipertrigliceridemia grave, se decidió realizar la técnica de aféresis de partículas de gran tamaño molecular, de la que se precisaron cuatro sesiones de forma intermitente (Figura 2). En controles analíticos sucesivos presentó una reducción progresiva de niveles de triglicéridos hasta cifras de 283 mg/dL tras la última sesión de plasmaféresis (quinto día de ingreso).

Tras dicho tratamiento, se inició tratamiento con ácidos omega 3 y se reinició la alimentación oral con dieta exenta de grasas tras seis días a dieta absoluta.

La paciente presentó diversas complicaciones asociadas durante el ingreso en la UCIP. En primer lu-



Figura 1. Muestra de sangre obtenida.



Figura 2. Aféresis de gran tamaño molecular.

gar, desarrolló un fallo renal agudo secundario a necrosis tubular aguda, en probable relación con hiperviscosidad sanguínea, con valores máximos de creatinina de 5,94 mg/dl; y urea de 121 mg/dl; e hiperfosforemia e hiperpotasemia asociadas. Por este motivo, precisó hemofiltración venovenosa durante tres días con normalización progresiva de la función renal. Asimismo, presentó trombosis venosa profunda femoral derecha a pesar del tratamiento con heparina intravenosa, que se resolvió de forma espontánea sin trombosis en otros niveles. Por último, de forma puntual, la paciente refirió dolor abdominal difuso con sospecha inicial de pancreatitis aguda, que finalmente no fue confirmada analítica ni ecográficamente (amilasa, 286 UI /L; lipasa, 55 UI/L) y se resolvió de forma espontánea.

En cuanto al control metabólico, la hiperglucemia y la cetoacidosis fueron resolviéndose progresivamente, lo que permitió realizar la transición a pauta de insulina subcutánea bolobasal el sexto día de ingreso, con buen control posterior. Se realizó un estudio de autoinmunidad con anticuerpos anti-GAD positivos.

Durante el seguimiento ambulatorio, la paciente ha presentado adecuado control metabólico, con cifras de triglicéridos normalizadas a las cuatro semanas del diagnóstico. En la actualidad, mantiene cifras de triglicéridos en torno a 65 mg/dL sin precisar tratamiento hipolipemiente.

Así mismo, se realizó de forma diferida un estudio de hipertrigliceridemia grave, con determinación de niveles de apolipoproteínas A y B, que fueron normales, y se realizó el estudio genético de hipertrigliceridemias primarias, que resultó negativo.

Discusión y conclusiones

La CAD es una complicación metabólica aguda potencialmente mortal, pero prevenible, que se presenta principalmente en la diabetes mellitus de tipo 1. Se produce por un déficit grave de insulina que conduce a hiperglucemia, deshidratación hiperosmolar, pérdida de electrolitos y acumulación de cuerpos cetónicos en la sangre. Todo esto contribuye a complicaciones, como el edema cerebral, presente el 1% de los casos, con un 20% de mortalidad ⁽¹⁾. Otras complicaciones son el íleo paralítico, manifestado como dolor abdominal agudo, la trombosis venosa, la hipoglucemia y las arritmias. La hiperlipidemia y la pancreatitis aguda se producen en raras ocasiones ⁽²⁾.

La CAD frecuentemente da lugar a una elevación moderada de la concentración plasmática de triglicéridos ⁽²⁻⁷⁾. No es infrecuente obtener un plasma de aspecto lipémico, al inicio de un cuadro de CAD ⁽³⁾.

La hipertrigliceridemia asociada a CAD se explica por la inhibición de la actividad de la lipoproteína lipasa (enzima encargada de transformar los triglicéridos en ácidos grasos) producida por el déficit de insulina. Por tanto, por un lado, la reducción de la actividad de la lipoproteína lipasa disminuye el aclaramiento de los triglicéridos de las VLDL, dando lugar a un aumento de los mismos. Y, por otro lado, el déficit de insulina estimula la lipólisis en el tejido adiposo, aumentando el transporte hepático de ácidos grasos y produciendo una sobresaturación del sistema acil carnitina transferasa. Los ácidos grasos no oxidados por este sistema son derivados hacia la síntesis de triglicéridos, liberándose a la circulación en forma de VLDL ^(3,6).

La hipertrigliceridemia grave (>1.000 mg/dL triglicéridos) es menos frecuente y requiere un tratamiento específico para evitar complicaciones agudas graves, como la pancreatitis ^(4,5,7,8). El riesgo de pancreatitis aumenta con cifras de triglicéridos mayores de 1.000 mg/dL, aunque existen casos descritos con triglicéridos de más de 500 mg/dl ^(3,9-11).

En las hipertrigliceridemias graves, con triglicéridos de más de 2.000 mg/dL, siempre se debe descartar la coexistencia de mutaciones genéticas en la lipoproteína lipasa ⁽⁷⁾.

La pancreatitis secundaria a hipertrigliceridemia se produce debido a que los quilomicrones en el plasma son hidrolizados por la lipasa en los capilares pancreáticos, desencadenando la liberación de ácidos grasos libres, que provoca la activación del tripsinógeno, lo que produce daño capilar pancreático por la formación de radicales libres ⁽⁷⁾.

La pancreatitis es relativamente infrecuente en la edad pediátrica y raramente secundaria a hipertrigliceridemia ⁽⁶⁾. Sin embargo, la triada CAD, hipertrigliceridemia y pancreatitis se ha descrito bien en la edad adulta ⁽³⁾. Un estudio realizado en 100 pacientes adultos con CAD encontró hipertrigliceridemia (> 500 mg/dL) en el 22% de los pacientes y había evidencia radiográfica de pancreatitis aguda en un 11% de ellos ⁽¹²⁾.

La asociación de la CAD con la hipertrigliceridemia y la elevación de la amilasa y/o la lipasa en el suero también se ha descrito en la población pediátrica. En un estudio publicado en 2004 con 50 niños con CAD, los autores encontraron que el 40% de los pacientes presentaban hipertrigliceridemia (> 200 mg/L). El 38% de los pacientes del estudio presentaba hiperlipasemia, y el 19%, hiperamilasemia y solo un paciente, el 2%, presentaba pancreatitis aguda clínicamente significativa ⁽¹³⁾.

Se describe recientemente en la bibliografía el caso de una adolescente de 16 años con CAD, hipertri-

gliceridemia y pancreatitis aguda que fue tratada únicamente con insulina. En las pruebas de laboratorio presentaba dificultades para procesar la muestra de sangre por ser muy "lechosa". Se describen unos triglicéridos en suero de 2.515 mg/dL y un colesterol total de 332 mg/dL. Posteriormente desarrolló dolor abdominal difuso, con anorexia y aumento de la amilasa sérica hasta 612 unidades /L y lipasa hasta 5387 unidades /L. La ecografía abdominal fue compatible con pancreatitis aguda. Aproximadamente tras 48 horas, presentó mejoría clínica con resolución del dolor abdominal y disminución de las cifras de triglicéridos. Continuó al alta con tratamiento con fibratos. Se realizó un estudio genético para descartar hipertrigliceridemia familiar, pendiente en el momento de publicación del artículo ⁽³⁾.

La pancreatitis secundaria a hipertrigliceridemia en un cuadro de CAD es de difícil diagnóstico por distintos motivos. Por un lado, hasta en un 50% de los casos, los niveles de amilasa no se elevan en la sangre, probablemente debido a problemas de procesamiento por muestra hiperlipémica. Por otro lado, la propia CAD puede enmascarar una pancreatitis aguda coexistente, dado que los síntomas son similares. El dolor abdominal es un síntoma frecuente en los cuadros de CAD y este puede deberse a cuadros moderados de pancreatitis, que probablemente se resuelvan espontáneamente y no lleguen a diagnosticarse. Por otro lado, la amilasa y la lipasa pueden elevarse sin evidencia clínica de pancreatitis hasta en un 25-79% de los casos de CAD ⁽⁷⁾. Por todo esto, en pacientes con CAD, hipertrigliceridemia moderada-grave secundaria y dolor abdominal persistente, es recomendable descartar el diagnóstico de pancreatitis aguda con pruebas de laboratorio adicionales y/o realizar una tomografía computarizada del abdomen en casos seleccionados ⁽⁶⁾.

En cuanto al tratamiento de la hipertrigliceridemia grave secundaria a CAD, no existe evidencia científica sobre la mejor opción terapéutica por falta de estudios comparativos. El manejo habitual se ha realizado hasta la actualidad asociando tratamiento con insulina y heparina intravenosas ^(2,8). Por un lado, la insulina produce una activación de la lipoproteína lipasa y la asociación con heparina, por otro lado, ayuda a estimular la liberación de lipoproteína lipasa del endotelio, lo que lleva a la degradación de los triglicéridos. Una vez alcanzada la tolerancia oral, los antihiperlipidémicos orales, como los fibratos, constituyen la opción terapéutica recomendada, ya que pueden disminuir los triglicéridos en un 40-60% ⁽²⁾.

En lo que se refiere a la plasmaféresis, se trata de un tratamiento sintomático que disminuye de forma aguda los niveles de triglicéridos, disminuyendo la hiperviscosidad sanguínea y reduciendo también el

riesgo de pancreatitis. Además, la plasmaféresis podría eliminar también de forma directa las citocinas liberadas también en la pancreatitis aguda ^(2,8). Sin embargo, la experiencia en pacientes pediátricos en el tratamiento con plasmaféresis es limitada, reservándose esta únicamente al tratamiento de pacientes con hiperlipidemias primarias con alto riesgo de desarrollar pancreatitis ⁽²⁾. Sin embargo, en adultos sí existen casos descritos de plasmaféresis realizadas en hiperlipidemias secundarias a CAD. El primer caso en un adulto con hipertrigliceridemia secundaria a CAD (con 7.120 mg/dL triglicéridos) tratado con éxito mediante plasmaféresis se describió en 1978 ⁽¹⁴⁾.

Aunque actualmente no existe consenso sobre el manejo de la hipertrigliceridemia en las guías clínicas vigentes, sí se ha establecido que la reducción de niveles de triglicéridos por debajo de 500 mg/dL puede prevenir el desarrollo de complicaciones como la pancreatitis ⁽⁹⁾.

El primer caso pediátrico descrito es el de una niña de 10 años, con CAD e hipertrigliceridemia grave (triglicéridos en el suero > 16.000 mg/dL) y pancreatitis aguda que fue tratada con éxito con un curso de plasmaféresis. En este caso, la plasmaféresis estaba indicada no solo por la hipertrigliceridemia, sino por el empeoramiento clínico con fallo renal agudo (creatinina de 1,2 mg/dL) y desarrollo de derrame pleural. La evolución fue favorable con mejoría del dolor abdominal y descenso de los niveles de triglicéridos desde > 5.000 mg/L a 1.000 mg/L. Posteriormente se inició fenofibrato con buena evolución y normalización de niveles de triglicéridos tras la normalización de la glucemia sanguínea. No se detectaron otras alteraciones en el metabolismo lipídico, por lo que parece evidente que la CAD fue el evento desencadenante de la hipertrigliceridemia y la pancreatitis aguda ⁽²⁾.

El caso que presentamos destaca por tratarse de un paciente pediátrico con CAD grave e hipertrigliceridemia grave secundaria con buena respuesta al tratamiento con plasmaféresis, insulina y heparina. La evolución de la paciente fue favorable, con normalización de las cifras de triglicéridos y resolución de las complicaciones, por lo que consideramos que, en casos de hipertrigliceridemia grave como el descrito, el tratamiento combinado con insulina, heparina y plasmaféresis constituye una adecuada opción terapéutica.

Conclusiones

La hipertrigliceridemia moderada es común durante los episodios de CAD. Unos niveles de triglicéridos > 500-1.000 mg/dL, pueden producir complicaciones como la pancreatitis. En pacientes con

CAD, hipertrigliceridemia moderada grave secundaria y con dolor abdominal persistente, se tiene que valorar evaluar la posibilidad diagnóstica de pancreatitis aguda. La plasmaféresis es una de las opciones terapéuticas, así como la insulina, la heparina y los antihiperlipidémicos orales. Sin embargo, no hay evidencia científica al respecto, existen pocas publicaciones en población pediátrica y no hay estudios comparativos tampoco en población adulta.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales.

©Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (<https://www.seep.es>). Publicado por Pulso ediciones, S.L. (<https://www.pulso.com>).

Artículo Open Access bajo licencia CCBY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Referencias bibliográficas

1. Edge J, Hawkins M, Winter D, Dunger D. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 16-22.
2. Lutfi R, Huang J, Wong HR. Plasmapheresis to treat hypertriglyceridemia in a child with diabetic ketoacidosis and pancreatitis. *Pediatrics* 2012; 129: 195-198.
3. Yagnik PJ, Desai PH, Modem VM. Hypertriglyceridemia with acute pancreatitis in pediatric diabetic ketoacidosis: a case report. *Cureus* 2019; 11: 3844.
4. Hahn SJ, Park JH, Lee JH, Lee JK, Kim KA. Severe hypertriglyceridemia in diabetic ketoacidosis accompanied by acute pancreatitis: case report. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1375-1378.
5. Zahra Zaher F, Boubagura I, Rafi S, Elmghari G, Elansari N. Diabetic ketoacidosis revealing a severe hypertriglyceridemia and acute pancreatitis in type 1 diabetes mellitus. *Case Rep Endocrinol* 2019; 2019: 8974619.
6. Bonet Serra B, Muñoz Calvo MT, Pozo Román J, Argente Oliver J. Pancreatitis en la infancia como consecuencia de la hipertrigliceridemia

- asociada a la cetoacidosis diabética. *An Esp Ped* 1996; 45: 434-436.
7. Suk Jae H, Jung-hyun P, Jong Ho L, Jun Kyu L, Kyoung-Ah K. Severe hypertriglyceridemia in diabetic ketoacidosis accompanied by acute pancreatitis: case report. *J Korean Med Sci* 2010; 25: 1375-1378.
 8. Zhang KY, Cox KL, Sellers ZM. Plasmapheresis for hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in a child: a case report and brief review of the literature. *Pancreas* 2017; 46: 58-59.
 9. Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 984-991.
 10. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 783-791.
 11. Yadav D, Pitchumoni CS. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 54-62.
 12. Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2795-2800.
 13. Haddad NG, Croffie JM, Eugster EA. Pancreatic enzyme elevations in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004; 145: 122-124.
 14. Betteridge DJ, Bakowski M, Taylor KG, Reckless JPD, de Silva SR, Galton DJ. Treatment of severe diabetic hypertriglyceridaemia by plasma exchange. *Lancet* 1978; 311: 1368.