

Lípidos en el embarazo

Lipids in pregnancy

María Elena Rodríguez¹, Carolina Gómez Martín², María Inés Argerich³, Paula Fernández⁴, Stella Maris Succani⁵, Celina Bertona⁶, Lina Capurro⁷, Gabriela Rovira⁸, Beatriz Villarroel Parra⁹, Patricio Mendes¹⁰, Verónica Kojdamanian Favetto¹¹, Fabian Tedesco¹², Cristina Faingold¹³, Silvia Gorban Lapertosa¹⁴, María E. Hermida¹⁵, Alicia Jawerbaum¹⁶, Magdalena Rey¹⁷, Susana Salzberg¹⁸

RESUMEN

Los cambios en los niveles de lípidos durante el embarazo buscan aportar sustratos para la formación de membranas, la síntesis de hormonas y la formación de los depósitos de energía necesarios para el desarrollo fetal. Numerosos estudios demuestran el aumento fisiológico progresivo de los lípidos desde el final del primer al tercer trimestre, y que estos cambios se acentúan con la presencia de la obesidad. No existe acuerdo sobre los valores que deberían considerarse normales. En el presente artículo se exponen los cambios fisiológicos y fisiopatológicos de los lípidos durante la gestación, y se analizan las indicaciones y la evidencia del tratamiento, tanto nutricional como farmacológico.

Palabras clave: embarazo; lípidos; colesterol total; C-HDL; C-LDL; triglicéridos; diabetes mellitus; obesidad.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (157-171)

ABSTRACT

The changes in lipid levels during pregnancy aim to provide substrates for membrane formation, hormone synthesis, and the creation of energy stores necessary for fetal development. Numerous studies show a progressive physiological increase in lipid levels from the end of the first trimester to the third, and these changes are more pronounced in the presence of obesity. There is no consensus on the values that should be considered normal. This article discusses the physiological and pathophysiological changes in lipids during pregnancy and analyzes the indications and evidence for both nutritional and pharmacological treatment.

Key words: pregnancy; lipids; total cholesterol; HDL-C; LDL-C; triglycerides; diabetes mellitus; obesity.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2025; Vol. 59 (157-171)

- ¹ Médica especialista en Nutrición, especializada en Diabetes, Coordinadora del Comité de Embarazo y Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Médica especialista en Medicina Interna, Universidad de Buenos Aires (UBA), especializada en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes (SAD), Secretaría del Comité de Embarazo y Diabetes (SAD), Codirectora de Cendia, Concor dia, Entre Ríos, Argentina
- ³ Médica especialista en Diabetología, Hospital Perrupato San Martín, Mendoza, Argentina
- ⁴ Médica Internista, especializada en Diabetes, certificada en Obesidad, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁵ Médica especialista en Medicina Interna y Diabetología, Jefa del Servicio de Clínica Médica de la Nueva Maternidad Provincial de Córdoba "Brigadier Gral. Juan Bautista Bustos", Córdoba, Argentina
- ⁶ Médica Diabetóloga, Hospital Universitario, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina
- ⁷ Médica especialista en Endocrinología y Metabolismo, Médica de Planta, Sección Diabetes, Servicio de Endocrinología y Medicina Nuclear, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁸ Médica Endocrinóloga, Hospital Materno Infantil de San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ⁹ Médica especialista en Nutrición Clínica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Hospital de Agudos Vélez Sarsfield y Sanatorio Santa Isabel, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

- ¹⁰ Médico Endocrinólogo, especialista en Nutrición, CER, Neuquén, Argentina
- ¹¹ Médica especialista en Nutrición y Diabetología, Coordinadora del Centro de Educación, Prevención y Atención del paciente con diabetes (CEPA), Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ¹² Médico especialista en Endocrinología y Diabetología, Jefe del Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición, Hospital San Martín de Paraná, Entre Ríos, Argentina
- ¹³ Médica Endocrinóloga, Jefa del Servicio de Endocrinología, Unidad Asistencial Dr. César Milstein, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁴ Médica especialista en Nutrición, Profesora Libre Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina
- ¹⁵ Médica especialista en Clínica Médica, Magíster en Diabetes, Médica de Planta, Hospital Interzonal de Agudos Evita Pueblo Berazategui, Provincia de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁶ Investigadora principal del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Directora del Laboratorio de Reproducción y Metabolismo (Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos, CEFYBO-CONICET), Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁷ Médica Endocrinóloga, Médica de Planta, Hospital Alemán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁸ Médica especialista en Nutrición y Diabetes, Directora del Departamento de Investigación, Instituto Centenario, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: María Elena Rodríguez
E-mail: merodri@intramed.net
Fecha de trabajo recibido: 18/11/2024
Fecha de trabajo aceptado: 18/7/2025

Conflictos de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Evolución fisiológica de los lípidos durante el embarazo y la obesidad

María Elena Rodríguez, Carolina Gómez Martín, María Inés Argerich, Paula Fernández, Stella Maris Succani

Los lípidos juegan un papel importante en el desarrollo del embarazo; además de aportar reservas energéticas, son fundamentales ya que forman parte de las membranas y de las estructuras celulares.

En la primera mitad del embarazo se observa un metabolismo anabólico incrementando los depósitos de grasa, mientras que hacia el tercer trimestre aparece un metabolismo catabólico, caracterizado por lipólisis y un aumento de la resistencia a la insulina.

En el embarazo normal ocurre un descenso del nivel de lípidos en las primeras semanas, seguido de un aumento progresivo, especialmente notable a partir de las 12 semanas, de forma lineal, hasta alcanzar su pico máximo unos días antes del parto. Esta elevación se debe al aumento de los niveles de estrógenos que generan un incremento de los triglicéridos (TG), y al incremento de la insulinorresistencia. Estos cambios en el metabolismo materno se consideran necesarios para el desarrollo fetal, ya que un aumento de la tasa de TG menor al 0,01 mg/dL al día se asocia con mayor riesgo de aborto y parto prematuro^{1,2}.

Estas complicaciones materno-fetales tienen en común la coexistencia de la resistencia a la insulina y la dislipidemia a expensas principalmente de los TG elevados y de las concentraciones bajas del colesterol HDL (C-HDL). Se ha propuesto al ratio TG/C-HDL como un predictor de resultados adversos del embarazo, principalmente diabetes gestacional (DMG) y preeclampsia, sobre todo cuando la relación TG/C-HDL ≥ 3 es previa al embarazo³.

Por otro lado, cada aumento de 1 mmol/L (89 mg/dL) en los niveles de C-HDL en el segundo y tercer trimestre en mujeres con DMG se asocia con un menor riesgo de recién nacido grande para la edad gestacional (OR=0,421; IC 95%: 0,353-0,712; p=0,007; OR=0,525; IC 95%: 0,319-0,832; p=0,017) e ingreso a unidad de cuidados neonatales (OR=0,532; IC 95%: 0,327-0,773; p=0,011;

OR=0,319; IC 95%: 0,193-0,508; p<0,001). Estas asociaciones fueron más fuertes que en las mujeres sin DMG⁴.

Cambios fisiológicos

En las primeras semanas hay almacenamiento de energía, generando hipertrofia adipocitaria y aumento de los receptores insulínicos para sostener la demanda fetal. La lipólisis y la lipogénesis están condicionadas por las diferentes hormonas relacionadas con el embarazo.

La glucosa es cuantitativamente el nutriente más importante que cruza la placenta, seguido de los aminoácidos. Aunque la transferencia placentaria de lípidos es muy limitada, las adaptaciones maternas del metabolismo lipídico que se producen durante la gestación tienen consecuencias muy importantes para el desarrollo fetal. Las dos principales son: la acumulación de lípidos en los tejidos maternos y el desarrollo de la hiperlipidemia materna.

Durante los dos primeros tercios de la gestación, la madre acumula depósitos grasos de la madre como resultado de la hiperfagia y el incremento en la síntesis de los lípidos. En esta etapa, la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) en el tejido adiposo se mantiene estable o incluso aumenta, favoreciendo la captación y el almacenamiento de grasas lo que genera un estado anabólico. Sin embargo, en el tercer trimestre, la resistencia a la insulina y la disminución de la actividad de la LPL reducen la capacidad de almacenamiento de la grasa materna.

Estos cambios podrían estar modulados por los estrógenos que regulan la actividad de la LPL a lo largo del embarazo. A medida que avanza la gestación, la creciente resistencia a la insulina estimula la lipólisis a través de la activación de la lipasa hormonosensible (LH), lo que acelera la movilización de los depósitos grasos maternos. Como consecuencia, aumentan los niveles séricos de TG, mientras que los incrementos en fosfolípidos y colesterol son más moderados.

Por otro lado, el incremento de los estrógenos aumenta la producción de VLDL (*very low density lipoprotein*, lipoproteína de muy baja densidad) contribuyendo aún más a la hipertrigliceridemia.

Los TG maternos que transportan las lipoproteínas en plasma son hidrolizados y captados por la placenta, cuyas células trofoblásticas expresan proteínas relacionadas con receptores VLDL-Apo E y receptores C-LDL, reesterificándose para proporcionar un reservorio de ácidos grasos. Luego de la hidrólisis intracelular de los TG, los ácidos grasos liberados difunden al plasma fetal y son transportados por la alfa-fetoproteína al hígado fetal donde son reesterificados y segregados de nuevo a la circulación en forma de TG³.

La lipoproteína(a) (Lp[a]) es una lipoproteína aterogénica compuesta por una partícula de LDL unida covalentemente a la apolipoproteína(a) (Apo[a]). Su papel en el embarazo no está completamente definido, pero hay algunos hallazgos relevantes. Los niveles de Lp(a) tienden a aumentar en el segundo y tercer trimestre, aunque con gran variabilidad interindividual. Esta variabilidad está condicionada genéticamente, principalmente por el número de repeticiones del dominio tipo kringle IV de la Apo(a), lo que influye en su síntesis hepática y en su vida media en circulación. Su aumento en el embarazo podría estar relacionado con la hiperestrogenemia, ya que los estrógenos pueden modular su producción hepática. En el puerperio, los niveles de Lp(a) suelen regresar a los valores pregestacionales⁵.

Aunque la Lp(a) es un factor de riesgo cardiovascular, su papel en las complicaciones obstétricas como la preeclampsia, la restricción del crecimiento fetal o la trombosis aún no está bien establecido. Algunos estudios han sugerido que niveles elevados de Lp(a) podrían estar asociados con mayor riesgo de preeclampsia y eventos trombóticos dado su papel en la disfunción endotelial y la coagulación. Sin embargo, la evidencia sigue siendo limitada y no hay recomendaciones específicas para el manejo de la Lp(a) en el embarazo⁶.

En un embarazo normal, los niveles de colesterol total (CT) y de C-LDL aumentan aproximadamente entre un 30 y un 50%; el colesterol C-HDL entre un 20 y un 40% y los TG entre un 50 y un 100%. Estos cambios están influenciados por diversos factores, incluidos los niveles de lípidos previos al embarazo y el índice de masa corporal (IMC), la edad, la dieta y la etnia. En algunas mujeres, por ejemplo, con hipercolesterolemia familiar, se observa un perfil lipídico más aterogénico⁷.

Al comienzo de la gesta disminuyen los TG y las lipoproteínas aumentan en forma constante luego de la semana 8. El aumento de los TG es el

más importante; los mismos caen luego del parto y los valores de 250 mg/dl de TG no se consideran aterogénicos.

El aumento de los estrógenos, de la progesterona y de la insulina generan inhibición de la lipólisis; esto favorece la utilización por la placenta para la síntesis de esteroides y ácidos grasos para la oxidación placentaria y la formación de membranas. Otro aumento relacionado con los estrógenos es la síntesis de VLDL y TG hepáticos y la actividad de la LH que favorece la lipólisis y el flujo de ácidos grasos libres al hígado, y promueve la síntesis de partículas C-LDL más grandes, con mayores concentraciones de TG.

Por la disminución de la LPL y de la lipasa hepática que disminuye su actividad en el embarazo, las VLDL permanecen más tiempo en el plasma. Un estudio demostró que el C-HDL, Apo A1, Apo B, Apo E y las partículas remanentes de colesterol también se elevarían⁸.

Un estudio argentino que evaluó 163 gestas de bajo riesgo con distintos IMC halló un aumento progresivo de los lípidos en los distintos trimestres del embarazo, observando diferencias significativas en el colesterol no-HDL y en el índice TG/C-HDL en las mujeres con sobrepeso y obesidad⁹.

Cambios en el colesterol C-HDL

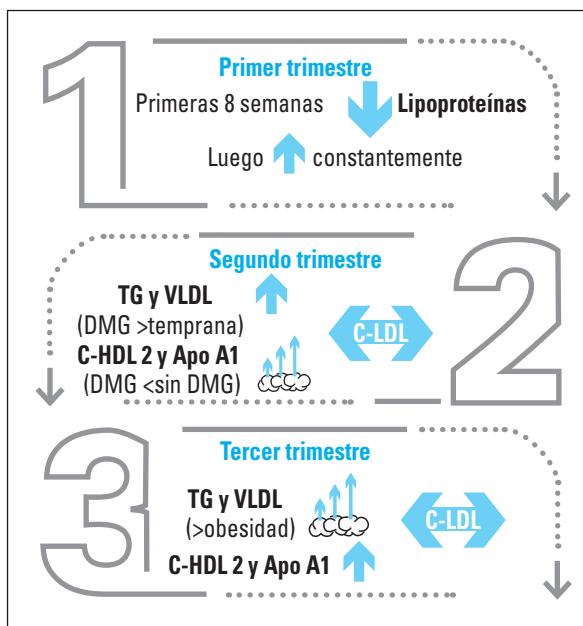
El C-HDL aumenta significativamente, siendo su concentración máxima a mitad de la gestación a predominio del C-HDL 2 relacionado también con el aumento de los estrógenos, que elevan el colesterol C-HDL y estimulan la síntesis de Apo A1 en el hígado. En la segunda mitad del embarazo, las concentraciones de C-HDL son controladas principalmente por la insulina y la progesterona. La progesterona mostró una correlación negativa con el C-HDL y esto sugiere que grandes cantidades de progesterona son responsables de la disminución del C-HDL al final del embarazo. De este modo, la gestación es uno de los pocos escenarios en los cuales coexisten niveles de C-HDL y TG elevados, especialmente en el segundo y tercer trimestre¹⁰.

Cambios en el C-LDL

Además del aumento de los TG, se modifican los valores del C-LDL en sus distintas fracciones, sin conocerse aún la calidad del cambio. Las partículas de C-LDL se elevan en parte porque tienen una depuración disminuida debido a una menor expresión de receptores de LDL en el hígado, un fenómeno influenciado por la regulación transcri-

cional mediada por factores como SREBP-2 y la degradación del receptor promovida por proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9)¹¹. Es importante remarcar que estos cambios son similares a los que ocurren en personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Figura).

Estos cambios fisiológicos durante el embarazo están influenciados por múltiples factores, como los niveles de lípidos previos, el IMC, la edad, la dieta y la etnia. Asimismo, son modificaciones transitorias lo que sugiere que su impacto en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, una patología de evolución lenta y progresiva, podría ser mínimo. Sin embargo, aún es necesario investigar más a fondo cómo las variaciones en los niveles de lípidos gestacionales pueden influir en la salud materna y fetal a corto y largo plazo⁷.



TG: triglicéridos; DMG: diabetes mellitus gestacional; VLDL: very low density lipoprotein, lipoproteína de muy baja densidad.

Figura: Cambios en el metabolismo de los lípidos durante el embarazo.

Evolución de los lípidos durante el embarazo en la mujer con obesidad

En un estudio chino realizado entre 2017 y 2021, en 19104 mujeres, las madres con sobre peso u obesidad presentaron una mayor probabilidad de dar a luz a recién nacidos grandes para la edad gestacional luego de ajustar por posibles facto-

res de confusión (OR: 1,88; IC 95%: 1,60-2,21 y OR: 2,72; IC 95%: 1,93-3,84; respectivamente). El análisis de mediación múltiple en serie mostró que el sobrepeso previo al embarazo no solo tiene un efecto positivo directo sobre el riesgo del recién nacido grande para edad gestacional (efecto=0,043; IC 95%: 0,028-0,058), sino también un efecto indirecto a través de dos vías: el papel mediador independiente de la glucosa plasmática en ayunas (efecto=0,004; IC 95%: 0,002-0,005) y el papel mediador independiente de los TG maternos (efecto=0,003; IC 95%: 0,002-0,005). Asimismo, la obesidad previa al embarazo mostró efectos directos e indirectos sobre el riesgo de grande para edad gestacional con cifras que casi duplican el impacto del sobrepeso¹².

Por otro lado, un estudio noruego que comparó 48 pacientes con obesidad y sobrepeso versus 59 con normo o bajo peso, halló que las mujeres con obesidad presentaron un perfil metabólico más alterado al comienzo del embarazo con menores cambios metabólicos durante la gestación que en las mujeres con bajo peso o normal. Parecían tener niveles reducidos de ácidos grasos poliinsaturados, especialmente ácido docosahexaenoico (DHA), con posibles efectos en el desarrollo de la descendencia. Presentaban también niveles elevados de un marcador inflamatorio GlycA, además de perfil lipídico aterogénico, con concentraciones más altas de TG y partículas VLDL¹³.

En estudio realizado en Argentina, por Gorban et al., se observó que los hijos de mujeres con DMG presentaron macrosomía en el 12,9% de los casos, siendo predictores tempranos los antecedentes maternos de dislipidemia y macrosomía en embarazos anteriores. La combinación de obesidad materna, glucosa en ayunas e hipertrigliceridemia se volvió significativa durante el último trimestre del embarazo⁹.

Recomendación

En un embarazo normal, los niveles de CT y C-LDL aumentan aproximadamente entre un 30 y un 50%, el C-HDL entre un 20 y un 40%, y los triglicéridos entre un 50 y un 100%. Por lo tanto, se recomienda realizar el estudio de perfil lipídico en la primera consulta y repetirlo cada trimestre en todas las embarazadas.

Riesgos de la hipertrigliceridemia en el embarazo

Celina Bertona, Lina Capurro, Gabriela Rovira, Beatriz Villarroel Parra, Patricio Mendes, Verónica Kojdamanian Favetto, Fabián Tedesco

Se considera hipertrigliceridemia en el embarazo a un nivel de TG en suero materno en ayunas superior al percentil 95 ajustado por edad para la población no embarazada. La hipertrigliceridemia muy grave es una afección poco común en el tercer trimestre del embarazo y se define como un nivel de TG en suero materno de >1000 mg/dl (11,4 mmol/L)¹⁴. Se ha propuesto al cociente TG/C-HDL como un predictor de resultados adversos del embarazo, principalmente DMG y preeclampsia, cuando la relación TG/C-HDL antes del embarazo es ≥ 3 ³.

Riesgo de preeclampsia

La preeclampsia es un trastorno multisistémico que complica aproximadamente entre el 3% y el 8% de los embarazos, y es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y neonatal¹⁴.

Un estudio que evaluó en más de 9000 mujeres los cambios del perfil lipídico durante la gestación en embarazos con y sin preeclampsia y/o DMG, mostró una disminución en los niveles de TG, CT y C-LDL desde la concepción hasta un nadir en el segundo mes de gestación y desde ahí se cuantificó un aumento progresivo hasta finalizar el embarazo con un pico en el mes del parto. Los niveles de C-HDL alcanzaron su punto máximo en el mes 7 y permanecieron estables hasta el parto. La tasa del criterio de valoración compuesto (preeclampsia y DMG) aumentó con los niveles de TG: del 7,2% en el grupo con TG bajos (percentil 25) al 19,8% en el grupo con TG altos (percentil 75). Los niveles altos de TG se asociaron con un riesgo alto de preeclampsia (riesgo relativo [RR], 1,87; IC 95%, 1,45-2,40) en comparación con el resto. De manera similar, la proporción de recién nacidos grandes para la edad gestacional aumentó con los niveles de TG: del 7,5% en el grupo con TG bajos al 9,9% en niveles intermedios y al 11,7% en el grupo de TG altos ($p < 0,008$). Hubo una asociación entre los niveles altos de TG y los niveles bajos de C-HDL: el 32,6% de las mujeres con TG altos tenía C-HDL bajo en comparación con solo el 24,7% de aquellas con niveles de TG por debajo del percentil 75 ($p = 0,001$)¹⁵.

Se han descrito al menos tres mecanismos hipotéticos para la asociación entre la dislipidemia

y la preeclampsia. Primero, los lípidos plasmáticos elevados pueden inducir disfunción endotelial secundaria al estrés oxidativo. Esta hipótesis está respaldada por el hecho de que la acumulación de TG en las células endoteliales se asocia con una menor liberación de prostaciclina con la consiguiente disfunción endotelial y aumento del estrés oxidativo. El segundo mecanismo posible del proceso patológico de la preeclampsia es a través de la desregulación de la LPL. Se ha demostrado que el suero de mujeres con preeclampsia tiene una mayor relación de ácidos grasos libres/álbumina y una mayor actividad lipolítica, lo que resulta en una mayor captación endotelial de ácidos grasos libres que se esterifican aún más en TG. Un tercer mecanismo propuesto es a través del síndrome metabólico (SM) o síndrome de resistencia a la insulina ya que se ha observado que la hiperinsulinemia también está presente en la preeclampsia. Existe trombosis fibrinolítica arterial y disfunción endotelial en las arterias espirales uterinas que irrigan el espacio intervelloso de la placenta, y causan vasoespasmo arterial y alteración de la remodelación positiva normal de los vasos, todo lo cual culmina en una placentación anormal e insuficiencia placentaria. Estos cambios placentarios están directamente asociados con la preeclampsia al liberar micropartículas de sincitiotrofoblasto en la circulación materna que causan cambios vasculares maternos^{14,15,16}.

En relación con las consecuencias a largo plazo de los trastornos hipertensivos del embarazo, Lee et al. realizaron un gran estudio retrospectivo en el Reino Unido. El resultado determinó que aquellas mujeres que habían cursado con algún tipo de trastorno hipertensivo durante la gestación tenían más probabilidades de un ingreso hospitalario por enfermedades cardiovasculares en el futuro¹⁷.

Riesgo de parto prematuro

En estudios de análisis de la relación entre los niveles de lípidos maternos durante el embarazo y el riesgo de parto prematuro (PP) se ha descripto una asociación significativa entre niveles altos de CT y TG en la madre y un mayor riesgo de PP, y determinan como factor causal la inflamación y el estrés oxidativo inducidos por la hiperlipidemia¹⁵.

La relación entre la hiperlipidemia y el PP fue más fuerte en el segundo trimestre, y especialmente con hipertrigliceridemia en ayunas.

Magnussen et al. demostraron que los niveles desfavorables de TG (superiores a 1,6 mmol/L) an-

tes del embarazo aumentan en un 60% la probabilidad de tener un PP¹⁸.

Es posible que exista diferente impacto según regiones y etnias. En un estudio, ser de raza negra se asoció con un mayor riesgo de PP en comparación con las mujeres blancas (OR=2.0, IC 95%: 1,8-2,2). En el lado opuesto, la hipolipidemia materna puede afectar la acumulación de reservas de grasa materna y la vascularización placentaria¹⁹.

Riesgo de diabetes gestacional

La hipertrigliceridemia podría también estar presente en etapas tempranas de la gestación en pacientes que desarrollaron DMG. En un estudio donde el perfil lipídico se midió en muestras recogidas antes de la semana 13 de gestación, se observó que las mujeres con TG >137 mg/dL tenían un riesgo 3,5 veces mayor de desarrollar DMG comparadas con aquellas con concentraciones <96 mg/dL. Además, se evidenció un aumento lineal del riesgo: por cada aumento de TG en 20 mg/dL, el riesgo de DMG se incrementó un 10%²⁰.

El cociente TG/C-HDL, o índice aterogénico del plasma, es un buen predictor para identificar embarazadas con bajo riesgo de DMG antes de la semana 24. Se propone el uso de la relación TG/C-HDL en la DMG antes de la 24 semana; un logaritmo (TG/C-HDL) <0,099 indica un bajo riesgo de DMG.

Se ha descripto que dietas ricas en grasas de origen animal y colesterol antes de la gestación se asocian a un mayor riesgo de DMG, presentan un RR de 1,88 y 1,45 respectivamente. Se ha observado una mayor asociación entre la DMG y el incremento de partículas C-LDL pequeñas y densas, siendo el riesgo de DM hasta 5 veces superior con niveles elevados de esta partícula²¹.

Riesgo de anomalías en el peso fetal

La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para tener recién nacidos grandes para la edad gestacional. Las concentraciones elevadas de TG en el tercer trimestre y previas al parto serían predictores de fetos grandes en madres con DMG y buen control metabólico. En los embarazos con DMG bien controlados, los lípidos maternos son fuertes predictores de crecimiento fetal. Aunque los TG circulantes maternos no atraviesan la placenta, la presencia de receptores de lipoproteínas, proteínas de unión a ácidos grasos y diferentes actividades de la lipasa en la placenta permiten la transferencia de ácidos grasos maternos al feto, impactando sobre el crecimiento fetal

con consecuencias a largo plazo. La utilización de insulina, con el objetivo de disminuir la macrosomía en pacientes con correcto control metabólico, podría estar dada por la acción antilipolítica de la insulina y su capacidad para reducir la trigliceridemia, reduciendo así su potencial efecto sobre la masa grasa fetal²².

Riesgo de pancreatitis

La pancreatitis aguda es una complicación rara del embarazo. Se diagnostica en un rango de 1/1.000 a 1/10.000 embarazos. La hipertrigliceridemia es la tercera causa más frecuente de pancreatitis aguda gestacional después de los cálculos biliares y el alcohol, y ocurre aproximadamente en el 4% de los casos²³. La hipertrigliceridemia severa (1000 a 1999 mg/dL) o muy severa (≥ 2000 mg/dL), sumado a los altos niveles de lipasa (más de 3 veces el límite superior), se asocian con muy altos niveles de ácidos grasos libres y pueden determinar inflamación sistémica por activación de los ácidos grasos libres de receptores *Toll-like 2* (TLR2) y TLR4, y por la lipotoxicidad directa que generan inflamación endotelial con lesión vascular y acinar. La severidad en pacientes con hipertrigliceridemia depende de la respuesta inflamatoria causada por la misma pancreatitis, más el daño directo provocado por la lipotoxicidad de los ácidos grasos generados por la hidrólisis de TG²⁴.

En ciertas circunstancias, la hipertrigliceridemia puede pasar desapercibida como desencañanante de la enfermedad, ya que los niveles de TG disminuyen después de unos días de ayuno²⁵. Se han reportado casos de pancreatitis aguda en pacientes cuyo único factor identificable fue la hipertrigliceridemia, incluso con niveles inferiores al umbral mencionado anteriormente. Esto puede estar favorecido por la presencia de VLDL, que durante el embarazo presenta un mayor tamaño y contenido lipídico, lo que incrementa su capacidad para inducir pancreatitis aguda incluso con niveles de TG inferiores a 1000 mg/dL²⁶.

Alteraciones en la composición de la leche materna

Diversos estudios demostraron que las mujeres con sobrepeso tenían 1,8 veces más probabilidades de experimentar lactogénesis retardada y en las obesas subía a 2,2 veces más su frecuencia. Este hecho da lugar al retraso del inicio de la lactancia materna, lo que varias veces dificulta su desarrollo. Por otra parte, se han descrito diferen-

cias en la composición de los lípidos de la leche entre mujeres con sobrepeso u obesidad en relación con mujeres con peso normal. En un estudio realizado en 1797 puérperas se concluyó que las mujeres con peso normal tenían más cantidad

de ácidos grasos esenciales en comparación con aquellas con sobrepeso, que tenían mayores niveles de ácidos grasos saturados en su leche materna. Estas variaciones fueron independientes de la ganancia de peso en el embarazo¹³.

Tratamiento de la dislipemia en el embarazo

Cristina Faingold, Silvia Gorban Lapertosa, María Hermida, Fabian Tedesco, Alicia Jawerbaum, Magdalena Rey, Susana Salzberg

El manejo de los trastornos lipídicos en mujeres en edad fértil, especialmente durante el embarazo y el posparto, plantea desafíos significativos debido a la falta de datos adecuados sobre el uso de terapias hipolipemiantes en estas poblaciones. A pesar de la asociación establecida entre la dislipidemia durante el embarazo y los efectos adversos, las actuales directrices, como las de la *European Society of Cardiology* (ESC), apenas abordan este tema crucial, proporcionando información limitada sobre el uso de estatinas. De manera similar, las recomendaciones de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) son escasas en este aspecto²⁷.

Durante el embarazo se producen cambios fisiológicos en el metabolismo de los lípidos para respaldar el desarrollo fetal, resultando en niveles elevados de lípidos maternos, aunque estos aumentos son generalmente transitorios y no se asocian con un riesgo elevado de complicaciones cardiometabólicas maternas. En casos excepcionales, especialmente cuando los TG alcanzan niveles significativamente altos, pueden surgir complicaciones como pancreatitis, preeclampsia y compromiso fetal.

Tratamiento nutricional y de estilo de vida

Pautas generales en el manejo de la dislipidemia

Abordar las modificaciones del estilo de vida es vital en el tratamiento de cualquier trastorno lipídico, independientemente del estado del embarazo. Es esencial asesorar a las pacientes sobre un patrón dietético saludable que incluya verduras, frutas, cereales integrales, legumbres, fuentes de proteínas saludables, y limitar la ingesta de dulces, bebidas endulzadas y carnes no magras, enfatizando el control del peso y el ejercicio²⁸. Las personas

con lípidos elevados necesitan un asesoramiento nutricional enfocado en disminuir el consumo de grasas saturadas y aumentar la fibra dietética a través de una dieta DASH o una dieta mediterránea²⁹.

Las embarazadas no deben realizar dietas restrictivas: el equilibrio en la prescripción nutricional es clave para optimizar la salud materna y garantizar el adecuado crecimiento fetal. Con este fin, es fundamental el abordaje y el seguimiento de un equipo médico-nutricional. Además, se recomienda el ejercicio físico regular como parte central de las modificaciones del estilo de vida, así como la contraindicación del consumo de alcohol y el hábito de fumar.

En la Encuesta Nacional de Atención Médica Ambulatoria de los Estados Unidos, las embarazadas tenían significativamente menos probabilidades de recibir asesoramiento sobre dieta y ejercicio que las no embarazadas (17,9% frente a 22,6%)³⁰. Un metaanálisis con más de 12000 pacientes realizado por Rogozinska et al. demostró que la implementación de una intervención nutricional o de actividad física conducía a una disminución estadísticamente significativa del aumento de peso durante el embarazo, y que el impacto incluso de una pequeña reducción en la ganancia de peso (0,7 kg) es beneficioso^{31,32}.

Para el tratamiento de la hipertrigliceridemia debe considerarse que los valores de TG normales no están definidos para cada trimestre del embarazo, si bien sus rangos han sido estudiados en diferentes poblaciones y que se considera que los mismos no deberían exceder los 250 mg/dl^{33,34,35}. Teniendo en cuenta esta limitación, se recomienda que frente valores mayores a 250 mg/dl se deben intensificar los cambios en el estilo de vida³⁶.

Al recomendar el control de la ingesta de lípidos dietarios por hipertrigliceridemia materna, debe considerarse que los TG no solo provienen de la dieta, sino también de la producción endógena a partir de lípidos e hidratos de carbono como sustratos. Por lo tanto, es crucial evitar el exceso de ingesta calórica y que la dieta sea reducida en grasas y aporte alimentos con bajo índice glucémico^{33,34}.

Se recomienda una dieta baja en grasas para disminuir el riesgo de pancreatitis, particularmente cuando los niveles de TG son >500 mg/dL. Las intervenciones dietéticas también tienen beneficios más allá de la reducción del C-LDL debido a sus efectos sobre los parámetros placentarios. Una dieta baja en colesterol y grasas saturadas en un ensayo de 290 pacientes embarazadas condujo a una disminución en el índice de pulsatilidad de la arteria umbilical, es decir, hubo una disminución de la resistencia vascular; esto es relevante ya que el aumento de la resistencia vascular se asocia con resultados adversos del embarazo, como preeclampsia, parto prematuro y bebés pequeños para la edad gestacional^{37,38}.

En embarazadas con diabetes

Cuando la embarazada con DM tiene dislipemia, se presentan múltiples desafíos ya que deberá sumarse como objetivo el control de la hipertrigliceridemia y/o de la colesterolemia materna al abordaje nutricional vinculado al adecuado control de la glucemia y a los requerimientos nutricionales propios del embarazo, objetivos necesarios para el apropiado desarrollo del feto a fin de reducir las complicaciones perinatales maternas y del neonato, y para prevenir la programación intrauterina de patologías en la vida adulta de la descendencia^{39,40,41}.

La intervención dietaria es un pilar en las pacientes embarazadas con DM y dislipidemia, sin embargo, no existen guías específicas para el abordaje nutricional de este grupo de pacientes, y se brindan recomendaciones basadas en la bibliografía existente en el tema y guías de nutrición de diferentes sociedades nacionales e internacionales para embarazadas, pacientes con DM y pacientes con dislipemias.

En la gestante con DM y en ausencia de hiperlipidemia se recomienda entre 20 y 35% del contenido graso en la dieta, mientras que en presencia de hiperlipidemia se aconseja reducir la ingesta grasa a un 15%-20%, pero no menos del 15% de la ingesta calórica recomendada acorde al IMC^{39,42}. Esta ingesta calórica recomendada varía según el trimestre de embarazo: en el primer trimestre se prescriben por día 35 kilocalorías (kcal) por kilogramo de peso corporal ideal pregestacional, y se agrega un promedio de al menos 300 kcal/día a partir del segundo y tercer trimestre del embarazo^{43,54}.

En cuanto al tipo de grasas, en ausencia de hiperlipidemia, se recomienda incluir hasta un 10% de ácidos grasos saturados, mientras que en caso

de hiperlipidemia se sugiere reducir la ingesta de lípidos saturados, mantener la ingesta de ácidos grasos monoinsaturados (*monounsaturated fatty acids*, MUFAs), y no descuidar el aporte de ácidos grasos poliinsaturados (*polyunsaturated fatty acids*, PUFAs) recomendado en la gestación: omega 6: 5-9% y de PUFAs omega 3: 0,5-1% alfa linolénico + 200-300 mg ácido eicosapentaenoico (EPA) y DHA, sin cambios establecidos en función del trimestre de embarazo^{9,44}. El aporte de EPA-DHA es necesario ya que la conversión endógena de ácido alfa linolénico a DHA es producto de la acción de las enzimas delta 6 y delta 5 desaturadas (enzimas insulino dependientes). La ingesta recomendada se puede lograr ingiriendo pescado de aguas frías dos veces por semana (atún, salmón, caballa, sardina). Los PUFAs de la serie omega 3 son importantes para el desarrollo del sistema visual, inmune y neurocognitivo durante el desarrollo del feto y en los primeros 1000 días de vida^{45,46}.

Al consumir aceites ricos en PUFAs se recomienda considerar hacerlo sin cocinarlos, ya que los PUFAs son lábiles y altamente susceptibles a la oxidación⁴⁷. Hay opciones sencillas y económicas como el consumo de palta, semillas y frutos secos como maní que permiten aportar PUFAs en alimentos sin cocción.

Si bien aún no hay recomendaciones específicas del consumo de MUFAS (ácido oleico, omega 9) en la gestación, debe considerarse que el mismo es la base de la dieta mediterránea, con comprobados efectos antioxidantes, antiinflamatorios, y beneficios para la salud metabólica y cardiovascular⁴⁸. El ácido oleico es el componente mayoritario del aceite de oliva extra virgen, aceite cuyo consumo, especialmente sin cocinar, es importante para reducir la oxidación de los PUFAs, además de tener efectos antioxidantes y antiinflamatorios a nivel placentario⁴⁹⁻⁵¹.

En forma paralela a la reducción de la ingesta de grasas, se recomienda realizar actividad física moderada (30 minutos por día), y mantener la adecuada ganancia de peso corporal, parámetros vinculados en forma directa con el control de la hipertrigliceridemia y la insulinorresistencia⁴⁵.

Tratamiento farmacológico

Suplementos de omega 3

Dado el mayor riesgo de complicaciones y pancreatitis con niveles de TG mayores a 500 mg/dl, con estos valores se recomienda iniciar la suplementación con PUFAS omega 3³⁶.

Los ácidos grasos omega 3 pueden suplementarse en forma segura durante el embarazo⁵². Se aconseja considerar el empleo de cápsulas de PUFA omega 3, en dosis de 1 g a 2,7 g/día DHA-EPA, a utilizar en el segundo y tercer trimestre del embarazo^{43,45,53}.

Los ácidos grasos omega 3 reducen los TG entre un 20% y un 30%, y disminuyen ligeramente el C-no-HDL y la apolipoproteína B. Su actividad depende de la dosis y de los valores basales de las fracciones lipídicas^{54,55}. Tienen el potencial (con dosis elevadas de al menos 2 a 4 g/día) de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares, lo que se demostró en grandes ensayos (VITAL, ASCEND y REDUCE-IT)⁵⁶⁻⁵⁸.

Además de reducir los TG, se verificó que los ácidos grasos omega 3 utilizados durante el embarazo reducen el parto prematuro <37 semanas (13,4 % frente a 11,9%; riesgo relativo (RR) 0,89; IC 95%: 0,81-0,97), nacimiento prematuro <34 semanas (4,6% frente a 2,7%; RR 0,58; IC 95%: 0,44 a 0,77), muerte perinatal (RR 0,75; IC 95%: 0,54 a 1,03), bebés con bajo peso al nacer (15,6% frente a 14%; RR 0,90; IC 95% 0,82-0,99), pero aumentó numéricamente el riesgo de bebés grandes en gestación (RR 1,15; IC 95% 0,97-1,36)⁵⁹.

Secuestradores de ácidos biliares

Los secuestradores de ácidos biliares (*bile acid sequestrants*, BAS), como la colestiramina, colestipol y colesevelam, funcionan al interrumpir la circulación enterohepática de los ácidos biliares al unirse a ellos en el intestino, lo que provoca su excreción excesiva en las heces. Esto lleva a una mayor síntesis del colesterol en el hígado, seguido de un aumento en los receptores de C-LDL y, finalmente, a una reducción en los niveles de CT y C-LDL.

El efecto de los BAS varía según la dosis. Aunque pueden reducir el C-LDL en un 20-30% cuando se usan como monoterapia, su efecto es aún mayor cuando se combinan con estatinas, con una reducción adicional de aproximadamente el 10%. Sin embargo, su efecto sobre los TG es limitado y pueden elevarlos, por lo que se contraindican en personas con hipertrigliceridemia grave y deben usarse junto con una dieta adecuada.

A pesar de su eficacia en la reducción de la progresión de la aterosclerosis, los BAS pueden estar asociados con efectos adversos como estreñimiento, dolor abdominal y pérdida del apetito, que pueden agravarse durante el embarazo. Además, pueden interferir con la absorción de vitaminas li-

posolubles, como la vitamina K, lo que aumenta el riesgo de hemorragia cerebral neonatal, por lo que podría ser necesaria una suplementación adecuada. A fin de evitar la reducción de la absorción de otros medicamentos, se recomienda tomar las resinas de intercambio iónico varias horas antes o después de otros medicamentos. Entre los BAS, el colesevelam parece ser el mejor tolerado^{10,27}.

Si bien los BAS parecieran ser fármacos hipolipemiantes seguros durante el embarazo, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) sugiere no utilizar colestiramina en el embarazo ni en el período de lactancia debido a que no existen estudios adecuados y correctamente controlados en esta población⁶⁰. Además, la adherencia al tratamiento puede ser deficiente por los efectos adversos y se requiere una atención especial para garantizar la seguridad tanto de la madre como del feto⁶¹.

Ácido nicotínico

El ácido nicotínico (niacina) inhibe la lipólisis en el tejido adiposo, reduciendo así la síntesis de ácidos grasos libres (AGL) y su entrada al hígado. Esto conduce a una reducción de la cantidad de ácidos grasos libres suministrada al hígado y, por lo tanto, a la producción de VLDL. La síntesis reducida de VLDL a su vez conduce a una producción reducida de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y LDL. Además, la niacina inhibe directamente la diacilglicerol O-aciltransferasa 2 hepática (DGAT2), la enzima clave en la síntesis de TG, y aumenta la síntesis de Apo A1 en el hígado, lo que lleva a un aumento en la concentración de C-HDL. El ácido nicotínico en una dosis de 2 g/día reduce la concentración de C-LDL en aproximadamente un 15-18%, TG en un 20-40% y Lp(a) en un 30%, además de aumentar la concentración de C-HDL en un 25%³³. El ácido nicotínico se ha asociado con malformaciones en estudios en animales y clasificados en la categoría C de la *Food and Drug Administration* (FDA) y de la *Pregnant and Lactation Labeling Rule* (PLLR)¹⁴. No se aconseja su uso durante el embarazo ni en la lactancia².

Fibratos

Según las directrices actuales, no existen datos humanos suficientes que respalden el uso de fibratos. Como resultado, no se recomienda el uso de estos medicamentos durante el embarazo y las pautas de la ESC para 2018 establecen explícitamente que solo deben considerarse cuando los

beneficios superen claramente los riesgos. Los estudios en animales con fenofibrato demostraron varias complicaciones como retraso en el parto, reducción del peso al nacer, aumento de la pérdida posimplantación, anomalías esqueléticas y viscerales, abortos y muertes fetales⁶². La declaración científica de la *American Heart Association* (AHA) sobre aspectos cardiovasculares en el cuidado de pacientes embarazadas propone la consideración del fenofibrato o gemfibrozil en el segundo trimestre si los TG son >500 mg/dl a pesar de las modificaciones del estilo de vida⁶³. El *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) establece que las pacientes embarazadas con antecedentes de pancreatitis pueden beneficiarse con el uso de fenofibrato cuando los niveles de TG son >1000 mg/dl⁶⁴. El uso de fibratos durante el segundo trimestre se realiza después de que se produce la embriogénesis, lo que reduce el riesgo.

Estatinas

En los últimos años existe un incremento en la prescripción de estatinas en mujeres en edad fértil debido a un aumento de la obesidad, la inactividad física, la DM2, el consumo elevado de alimentos ricos en grasas y un mayor diagnóstico de hiperlipidemias familiares. Además, se estima que la mitad de los embarazos no se planifica. Por todo esto, es fácil pensar que algunas mujeres han iniciado su embarazo expuestas al tratamiento con estatinas.

En estudios de series de casos, estudios de cohortes, estudios basados en registros y varias revisiones sistemáticas se pudo comprobar que la prevalencia de anomalías congénitas en madres expuestas a estatinas fue similar a la prevalencia en el resto de población gestante en los grupos control^{65,66}. En contraste con los primeros estudios de casos, la mayoría de estos estudios son estudios controlados para factores de confusión como la DM y la obesidad que por sí mismas se asocian a mayor teratogénesis.

Respecto de otras complicaciones, como el parto prematuro, la muerte fetal o el aborto espontáneo en el primer trimestre de embarazo, el pequeño número de pacientes incluido en los estudios dificulta llegar a alguna conclusión. Pero un amplio estudio británico basado en un registro de datos de medicina de atención primaria mostró una mayor proporción de embarazos que finalizó en aborto⁶⁷.

Las estatinas se consideraban un medicamento de categoría X por la FDA, lo que indica que el riesgo demostrado de que estos fármacos causen defectos

de nacimiento superó sus beneficios. Sin embargo, en julio de 2021, la FDA retiró esta recomendación⁶⁸.

Antes de este cambio, la FDA recomendaba discontinuar las estatinas desde la concepción hasta el final de la lactancia. En los casos en los que la dislipidemia no es grave, la interrupción de su utilización puede no conferir riesgo adicional alguno. Sin embargo, en mujeres con hipercolesterolemia familiar, además del riesgo materno, los elevados niveles de colesterol aumentan el riesgo de trombosis e infarto de las arterias espiraladas uteroplacentarias y, como consecuencia, de insuficiencia placentaria y compromiso fetal. En función de esta recomendación, la duración de la interrupción de la toma de estatinas puede ser sustancial.

En un estudio con más de 100 mujeres con hipercolesterolemia familiar realizado en Noruega y en los Países Bajos, el tiempo medio sin estatinas fue de más de 2 años para cada embarazo⁶⁹. Y considerando que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de vida, y continuar con la lactancia materna junto con la introducción de alimentos complementarios después de este período, el impacto real de la interrupción de las estatinas durante el período de gestación puede ser incluso mayor de 2 años. Además, muchas mujeres que toman estatinas pueden desear tener más de un hijo, lo que puede prolongar el período de tiempo sin estatinas durante más de 5 años a lo largo de su período reproductivo, con el riesgo materno que esa conducta podría acarrear.

En este contexto, el cambio de posición de la FDA puede tener un impacto sustancial en la salud reproductiva. No obstante, la nueva recomendación es bastante vaga, ya que establece que muchas embarazadas deberían suspender las estatinas, y que la toma de decisiones sea compartida entre el médico y la paciente, sopesando los riesgos y los beneficios. La FDA considera que el uso de estatinas en el período de programación del embarazo sería seguro. Este cambio puede tener un impacto importante en el 10-20% de las parejas que se encuentran bajo tratamiento por infertilidad, en las cuales el período preconcepcional puede ser considerablemente largo. También tendría impacto en aquellas mujeres con enfermedad cardiovascular conocida, que estén intentando quedar embarazadas, ya que los datos de la literatura demostraron que el beneficio del uso de estatinas se puede percibir incluso con su uso por períodos inferiores a 4 meses en personas de alto riesgo.

Este cambio de concepto vertido por la FDA podría deberse a que la guía anterior basada en el riesgo fetal relacionado con las estatinas se desarrolló a partir de datos obtenidos de estudios experimentales con animales, con dosis mucho más altas que las habitualmente utilizadas en humanos⁷⁰.

Hay que tener en cuenta que, cuando se habla genéricamente de estatinas, nos referimos a un grupo de fármacos que tienen el mismo mecanismo de acción, pero características farmacocinéticas diferentes. Esas diferencias podrían determinar distinto comportamiento en cuanto a la capacidad de atravesar la placenta, alcanzar el compartimiento fetal y como consecuencia generar algún riesgo. Al respecto, Edison et al. publicaron un estudio evaluando los reportes de la FDA de 70 exposiciones a estatinas en el primer trimestre que puso de manifiesto patrones que sugieren una posible relación de complicaciones como malformaciones congénitas, retardo de crecimiento intrauterino y muerte intraútero con estatinas lipofílicas, especialmente simvastatina, lovastatina y atorvastatina⁷⁰. Sin embargo, dado que este estudio está constituido por una serie de casos no controlado y de bajo número, no se puede inferir causalidad.

Un estudio observacional más reciente no ha demostrado una asociación de las estatinas con mayor riesgo de malformaciones fetales, pero sí una asociación con bajo peso al nacer y parto prematuro⁷¹. Se encontraron datos similares en un metaanálisis de cinco estudios de cohortes publicados recientemente⁷². Dado que el uso de estatinas se ha asociado con un mayor número de comorbilidades, es posible que estas complicaciones se relacionen con la presencia de las comorbilidades coexistentes, más que a las estatinas en sí mismas. A pesar de ello, las potenciales complicaciones del uso de estatinas hacen que la discusión sobre los riesgos y los beneficios sea la mejor estrategia.

Como efectos beneficiosos, varios estudios evaluaron el uso de estatinas en la prevención de la preeclampsia. La razón principal de estos estudios es que las estatinas podrían revertir el desequilibrio de los factores pro y antiangiogénicos que preceden a las manifestaciones clínicas de la preeclampsia, y también su efecto pleiotrópico de mejorar la función endotelial y favorecer el flujo uteroplacentario, importantes en la prevención y el tratamiento de la preeclampsia. A pesar de esto, el efecto de las estatinas es controversial.

La más estudiada ha sido la pravastatina, con resultados muy discordantes. Si bien pequeños estudios han sugerido efectos beneficiosos, trabajos aleatorios recientes han sugerido lo contrario⁷². Se necesitan, por lo tanto, estudios adicionales para definir mejor a aquellas pacientes que se beneficiarían más con el uso de estatinas, así como el mejor momento para iniciar el tratamiento durante el embarazo, y definir la dosis más adecuada. Hasta entonces, el beneficio de las estatinas en estos escenarios debe considerarse incierto.

La decisión de la FDA puede tener otras consecuencias. La principal consiste en los ensayos clínicos con mujeres en los períodos preconceptual, gestacional y de lactancia. Estos estudios van más allá de los efectos cardiovasculares conocidos. Un estudio publicado este año evaluó el impacto de las estatinas sobre los resultados de la fertilización *in vitro* en pacientes con dislipidemia e infertilidad. A pesar de importantes limitaciones, el estudio sugiere que la pravastatina mejoró estos resultados en la población estudiada⁷³.

De momento, la flexibilización en el uso de estatinas en el período previo a la concepción y durante el embarazo tendrá un fuerte impacto en la práctica clínica habitual en mujeres en edad fértil, con alto riesgo cardiovascular y aterosclerosis establecida, que busquen quedar embarazadas. Se sugiere que ante la necesidad de utilizarlas, se prefieran estatinas hidrofílicas por su menor capacidad de transferencia placentaria.

Ezetimiba

Existen pocos datos sobre el efecto teratógeno de la ezetimiba. Se ha asociado con malformaciones en estudios animales y clasificada en la categoría C de la FDA y de la *Pregnancy and Lactation Labeling Rule* (PLLR). No se aconseja su uso durante el embarazo ni en la lactancia.

Inhibidores PCSK9

Alicorúmab y evolocumab

Son anticuerpos monoclonales humanizados que se administran por vía inyectable e inhiben la acción de la PCSK9.

La PCSK9 se une a los receptores LDL y promueve su degradación. Al inhibir la acción de esta enzima, aumentan el LDL receptor (LDL-R) en el hígado y favorecen el secuestro de LDL circulante.

Los ensayos clínicos demostraron una disminución del LDL del 35% y 60% mayor que el placebo. Reducen los TG un 10-15%; se postula que

la reducción se produce vía aumento *uptake* de los TG vía receptor de LDL-R, aumentan un 5% a un 10% el C-HDL y reducen la Lp(a) 25-30%^{74,75}.

Su rol en el embarazo no está claro. Existen algunos reportes de casos en pacientes con hipercolesterolemia familiar donde no se han demostrado efectos adversos ni en la madre ni en el feto⁷⁶.

Los anticuerpos monoclonales raramente cruzan la placenta en el primer trimestre, pero sí pueden cruzarla en el segundo y tercer trimestre por lo cual su uso en el embarazo hasta la fecha no está indicado. En estudios de reproducción animal, no se presentaron efectos en el embarazo ni en el desarrollo de recién nacidos cuando se administró evolocumab a monos en forma subcutánea desde organogénesis hasta el parto con niveles de exposición hasta 12 veces la exposición a la dosis humana máxima recomendada. Sí se observaron concentraciones séricas de evolocumab medibles en los monos infantes en el nacimiento a niveles comparables al suero materno, indicando que atraviesa la barrera placentaria.

Otros fármacos hipolipemiantes

La evidencia sobre el uso de ácido bempedoico y lomitapida durante el embarazo es limitada y se basa principalmente en estudios preclínicos en animales, ya que no hay datos adecuados y bien controlados en embarazadas.

El ácido bempedoico, por la escasa información disponible, está contraindicado en el embarazo. No hay datos sobre su uso en embarazadas para evaluar el riesgo de resultados adversos maternos o fetales. Y aunque los estudios de reproducción animal no mostraron teratogenicidad, según su mecanismo de acción podría causar daño fetal^{77,78}.

En cuanto a la lomitapida, los estudios en animales demostraron toxicidad materna y malformaciones fetales a exposiciones que van desde menos de la exposición humana en la dosis máxima recomendada. Las malformaciones fetales observadas incluyeron hernia umbilical, extremidades rotadas o cortas, y paladar hendido, entre otras. Debido a estos hallazgos, se recomienda realizar una prueba de embarazo negativa antes de iniciar el tratamiento con lomitapida dado que está contraindicada durante el embarazo⁷⁷.

Aféresis

Su primera indicación en el embarazo data de 1963 cuando se usaba para la prevención de la anemia hemolítica en el recién nacido. Desde dicha fe-

cha, la aféresis se empleó en diversas patologías durante el embarazo. Sin embargo, la evidencia sobre su uso en la hipertrigliceridemia y el embarazo se basa en estudios no randomizados, serie de casos, por lo cual la calidad de la evidencia es baja. Se reserva para casos severos y refractarios a otros tratamientos. Su uso está limitado por su alto costo⁷⁹. Además de reducir los TG, la plasmaféresis disminuye las citocinas inflamatorias y podría aportar desde el suero, LPL o apolipoproteínas.

Dentro de esta técnica se puede contar con la doble filtración o filtración en cascada, donde un primer filtro separa el plasma, haciendo pasar posteriormente este plasma por un segundo filtro con menor tamaño de poro. El volumen del plasma removido es alto, por lo que es necesario reponer el volumen eliminado con líquidos de reemplazo (soluciones cristaloides o coloides). Para su utilización se recomienda la colocación de catéter venoso central y anticoagulación con heparina.

Se describe una disminución del 60% al 70% del valor de los TG en cada sesión de aféresis⁸⁰. No obstante, el efecto es transitorio por lo cual es un tratamiento útil en la urgencia⁸¹. Si bien no existe consenso con qué nivel de TG debe indicarse, en general no es efectiva con TG menores de 1000 g/dl⁷⁹.

Sus indicaciones incluyen:

- Pacientes con pancreatitis hipertrigliceridémica. Es una entidad rara, pero con alta mortalidad materna y fetal. Requiere rápido descenso de los TG. La plasmaféresis ha sido eficaz en casos reportados y se ha recomendado en las últimas guías de aféresis para el rápido descenso de los TG^{82,83}.

- Pacientes asintomáticas con hipertrigliceridemias muy severas cuando la terapia farmacológica no ha logrado disminuir el valor de los TG a valores en rango de seguridad.

- Hipercolesterolemia familiar hetero u homocigota. En estos casos el embarazo induce una exacerbación de la hipercolesterolemia que difícilmente pueda manejarse con fármacos^{6,84}.

Como reacciones adversas, se mencionan hipotensión materna que puede causar distrés fetal, anemia e infecciones en el sitio de la venopunción.

CONCLUSIONES

El manejo de los lípidos durante el embarazo representa un desafío clínico por los cambios fisiológicos propios de la gestación y la falta de valores de referencia claramente establecidos. Si bien estos aumentos lipídicos cumplen funciones esenciales para el desarrollo fetal, pueden acentuarse

en presencia de obesidad, DM u otras condiciones, incrementando el riesgo materno-fetal. Las opciones terapéuticas, especialmente farmacológicas, son limitadas durante este período, por lo que el manejo debe centrarse principalmente en las intervenciones nutricionales. En este contexto, un enfoque multidisciplinario y personalizado resulta clave para lograr un equilibrio entre el beneficio clínico y la seguridad durante el embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Song X, Chen L, Zhang S, Liu Y, Wei J, Wang T, et al. Gestational diabetes mellitus and high triglyceride levels mediate the association between pre-pregnancy overweight/obesity and macrosomia: A prospective cohort study in central China. *Nutrients* 2022 Aug;16(16):3347.
2. Kaur G, Gulati M. Considerations for treatment of lipid disorders during pregnancy and breastfeeding. *Prog Cardiovasc Dis* 2022 Nov;75:33-9.
3. Arbib N, Pfeffer-Gik T, Sneh-Arbib O, Krispin E, Rosenblat O, Hadar E. The pre-gestational triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol ratio is associated with adverse perinatal outcomes. A retrospective cohort analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2020 Mar;148(3):375-80.
4. Shi P, Tang J, Yin X. Association between second and third trimester maternal lipid profiles and adverse perinatal outcomes among women with GDM and non-GDM: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023 May;5(1):318.
5. Mauri M, Calmarza P, Ibarretxe D. Dyslipemias and pregnancy, an update. *Clin Investig Arterioscler* 2021;33(1):41-52.
6. Delgado-Lista J, Mostaza JM, Arrobas-Velilla T, Blanco-Vaca F, Masana L, Pedro-Botet J, et al. Consenso sobre lipoproteína (a) de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Revisión bibliográfica y recomendaciones para la práctica clínica. *Clin Investig Arterioscler* 2024 Jul;36(4):243-66.
7. Mulder JWCM, Kusters DM, Roeters van Lennep JE, Hutten BA. Lipid metabolism during pregnancy: consequences for mother and child. *Curr Opin Lipidol* 2024 Jun 1;35(3):133-40.
8. Piechota W, Staszewski A. Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992 Jun;45(1):27-35.
9. Gorban de Lapertosa S, Alvariñas J, Elgart JF, Salzberg S, Gagliardino JJ, EduGest group. The triad macrosomia, obesity, and hypertriglyceridemia in gestational diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2020 Jul;36(5):e3302.
10. Bashir M, Navti O, Ahmed B, Konje J. Hyperlipidemia and severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *The Obstetrician and Gynaecologist* 2023;25:196-209.
11. Cantin C, Fuenzalida B, Leiva A. Maternal hypercholesterolemia during pregnancy: Potential modulation of cholesterol transport through the human placenta and lipoprotein profile in maternal and neonatal circulation. *Placenta* 2020 May;94:26-33.
12. Wan Y, Chen Y, Wu X, Yin A, Tian F, Zhang H, et al. Mediation effect of maternal triglyceride and fasting glucose level on the relationship between maternal overweight/obesity and fetal growth: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023 Jun 16;23(1):449.
13. Skytte HN, Roland MCP, Christensen JJ, Holven KB, Lekva T, Gunnes N, et al. Maternal metabolic profiling across body mass index groups. An exploratory longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2024 Mar;103(3):540-50.
14. Poornima IG, Indaram M, Ross JD, Agarwala A, Wild RA. Hyperlipidemia and risk for preclampsia. *J Clin Lipidol* 2022 May;16(3):253-60.
15. Wiznitzer A, Mayer A, Novack V, Sheiner E, Gilutz H, Malhotra A, et al. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2009 Nov;201(5):482.e1-8.
16. Aguilar-Cordero MJ, Baena-García L, Sánchez-López AM, Guisado-Barrilao R, Hermoso-Rodríguez E, Mur-Villar N, et al. Triglyceride levels as a risk factor during pregnancy; Biological modeling; Systematic review. *Nutr Hosp* 2015 Aug 1;32(2):517-27.
17. Lee KK, Raja EA, Lee AJ, Bhattacharya S, Bhattacharya S, Norman JE, et al. Maternal obesity during pregnancy associates with premature mortality and major cardiovascular events in later life. *Hypertension* 2015 Nov;66(5):938-44.
18. Magnussen EB, Vatten LJ, Myklestad K, Salvesen KÅ, Romundstad PR. Cardiovascular risk factors prior to conception and the length of pregnancy: population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2011 Jun;204(6):526.e1-8.
19. Jiang S, Jiang J, Xu H, Wang S, Liu Z, Li M, et al. Maternal dyslipidemia during pregnancy may increase the risk of preterm birth: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017 Feb;56(1):9-15.
20. Enquobahrie DA, Williams MA, Butler CL, Frederick IO, Miller RS, Luthy DA. Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2004 Jul;17(7):574-81.
21. Ferriols E, Rueda C, Gamero R, Vidal M, Payá A, Carreras R, et al. Comportamiento de los lípidos durante la gestación y su relación con acontecimientos obstétricos desfavorables. *Clin Investig Arterioscler* 2016 Sep;28(5):232-44.
22. Schaefer-Graf UM, Graf K, Kulbacka I, Kjos SL, Dudenhausen J, Vetter K, et al. Maternal lipids as strong determinants of fetal environment and growth in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2008 Sep;31(9):1858-63.
23. Pitchumoni CS, Yegneswaran B. Acute pancreatitis in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009 Dec 7;15(45):5641-6.
24. Mañas-García MD, Marchán-Carranza E, Galiana-Gómez Del Pulgar J, Fernández de Bobadilla Pascual B. *Clin Investig Arterioscler* 2017 Nov;29(6):275-7.
25. Cruciat 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.
26. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth. *Curr Pharm Biotechnol* 2014;15(1):2431.
27. Lewek J, Banach M. Dyslipidemia management in pregnancy: Why is it not covered in the guidelines? *Curr Atheroscler Rep* 2022 Jul;24(7):547-56.
28. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS. PCNA guideline on the management of blood cholesterol. Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018;139(25):e1046-e1e81.
29. Brown HL, Warner JJ, Gians E, Gulati M, Hill AJ, Hollier LM, et al. Promoting risk identification and reduction of cardiovascular disease in women through collaboration with obstetricians and gynecologists. A presidential advisory from the American heart association and the American college of obstetricians and gynecologists. *Circulation* 2018 Jun 12;137(24):e843-52.
30. Yamamoto A, McCormick MC, Burris HH. US provider-reported diet and physical activity counseling to pregnant and non-pregnant women of childbearing age during preventive care visits. *Matern Child Health J* 2014 Sep;18(7):1610-8.
31. Knight M, Foster C. Diet and exercise in pregnancy. *BMJ* 2017 Jul 19;358:j3283.
32. International Weight Management in Pregnancy (i-WIP) Collaborative Group. Effect of diet and physical activity based interventions in pregnancy on gestational weight gain and pregnancy outcomes: meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *BMJ* 2017 Jul 19;358:j3119.

33. Bashir M, Navti OB, Ahmed B, Konje JC. Hyperlipidaemia and severe hypertriglyceridaemia in pregnancy. *Obstet Gynaecol* 2023 Jul;25(3):196-209.
34. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol* 2015 Nov;9(6 Suppl):S1-122.e1.
35. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, Robinson JG, Saftlas AF. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2015 Apr;122(5):643-51.
36. 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):709-14.
37. Tan SYT, Teh SP, Kaushik M, Yong TT, Durai S, Tien CJC, et al. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: case review on the role of therapeutic plasma exchange. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2021 May 1;2021.
38. Khoury J, Haugen G, Tonstad S, Frøslie KF, Henriksen T. Effect of a cholesterol-lowering diet during pregnancy on maternal and fetal Doppler velocimetry: the CARRDIP study. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Jun;196(6):549.e1-7.
39. Goldberg AS, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 Aug;97(8):2589-96.
40. Mulder J, Kusters DM, Van Lennep R, Hutten JE. Lipid metabolism during pregnancy: consequences for mother and child. *Current opinion in Lipidology* 2024; 35(3):133-140.
41. Higa R, Jawerbaum A. Intrauterine effects of impaired lipid homeostasis in pregnancy diseases. *Curr Med Chem*. 2013;20(18):2338-50.
42. de Lapertosa SG. Consideraciones nutricionales en diabetes pregestacional, gestacional y lactancia. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes*. 2017 May 7;7:96-104.
43. Publicado por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) y la Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT). Granada. España; 2012.
44. Sioen I, van Lieshout L, Eilander A, Fleith M, Lohner S, Szommer A, et al. Systematic review on N-3 and N-6 polyunsaturated fatty acid intake in European countries in light of the current recommendations focus on specific population groups. *Ann Nutr Metab* 2017 Feb 11;70(1):39-50.
45. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". *Int J Gynaecol Obstet* 2015 Oct;131:S213.
46. Jiang Y, Chen Y, Wei L, Zhang H, Zhang J, Zhou X, et al. DHA supplementation and pregnancy complications. *J Transl Med* 2023 Jun 17;21(1):394.
47. Leung KS, Galano JM, Durand T, Lee JCY. Profiling of omega-polyunsaturated fatty acids and their oxidized products in salmon after different cooking methods. *Antioxidants (Basel)* 2018 Jul 24;7(8).
48. Lacatusu CM, Grigorescu ED, Floria M, Onofrescu A, Mihai BM. The Mediterranean diet: from an environment-driven food culture to an emerging medical prescription. *Int J Environ Res Public Health* 2019 Mar 15;16(6):942.
49. Piroddi M, Albini A, Fabiani R, Giovannelli L, Luceri C, Natella F, et al. Nutrigenomics of extra-virgin olive oil: a review. *Biofactors* 2017 Jan 2;43(1):17-41.
50. Ribot G, Diaz D, Fazio E, Gómez MV, Fornes HL, Macchi D. An extra virgin olive oil-enriched diet improves maternal, placental, and cord blood parameters in GDM pregnancies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36(8):e3349.
51. Ribot G, Diaz D, Fazio E, Gómez MV, Careaga HL, Maier V. Metabolic and molecular effects of dietary extra virgin olive oil in blood and placenta of women with GDM. *Frontiers in Endocrinology* 2023;14.
52. Nordgren TM, Lyden E, Berry A, Hanson A. Omega-3 fatty acid intake of pregnant women and women of childbearing age in the United States: potential for deficiency? *Nutrients*. Nutrients 2017;9(3).
53. Elshani B, Kotori V, Daci A. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in gestational diabetes, maternal and fetal insights: current use and future directions. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021 Jan;34(1):124-36.
54. Jacobson TA. Role of n-3 fatty acids in the treatment of hypertriglyceridemia and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2008 Jun;87(6):1981S-90S.
55. Skulas-Ray AC, West SG, Davidson MH, Kris-Etherton PM. Omega-3 fatty acid concentrates in the treatment of moderate hypertriglyceridemia. *Expert Opin Pharmacother* 2008 May;9(7):1237-48.
56. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019 Jan 3;380(1):11-22.
57. Group A, Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes. *N Engl J Med* 2018;379(16):1540-50.
58. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019 Jan 3;380(1):23-32.
59. Middleton P, Gomersall JC, Gould JF, Shepherd E, Olsen SF, Makrides M. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. *Cochrane Libr* 2018 Nov 15;2018(11).
60. Mauri M, Calmarza P, Ibarretxe D. Dislipemias y embarazo, una puesta al día. *Clin Investig Arterioscler* 2021 Jan;33(1):41-52.
61. Banach M, Burchardt P, Chlebus K, Dobrowolski P, Dudek D, Dyrbu K, et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021. *Arch Med Sci* 2021 Nov 8;17(6):1447-547.
62. Vahedian-Azimi A, Bianconi V, Makvandi S, Banach M, Mohammadi SM, Pirro M, et al. A systematic review and meta-analysis on the effects of statins on pregnancy outcomes. *Atherosclerosis* 2021;336:1-11.
63. Drugs.com. Medicine use during pregnancy or breastfeeding. Disponible en: www.drugs.com/pregnancy/ (consultado noviembre 2024).
64. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, Burton T, Economy K, Mehran R, et al. Cardiovascular considerations in caring for pregnant patients: A scientific statement from the American heart association. *Circulation* 2020 Jun 9;141(23):e884-903.
65. Bateman BT, Hernández-Díaz S, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Franklin JM. Statins and congenital malformations: Cohort study. *BMJ* 2015;350.
66. Costantine MM, Cleary K, Hebert MF, Ahmed MS, Brown LM, Ren Z, et al. Safety and pharmacokinetics of pravastatin used for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women: a pilot randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016 Jun;214(6):720.e1-720.e17.
67. McGrogan A, Snowball J, Charlton RA. Statins during pregnancy: a cohort study using the General Practice Research Database to investigate pregnancy loss. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2017 Jul;26(7):843-52.
68. Food and Drug Administration (FDA). Requests removal of strongest warning against using cholesterol-lowering statins during pregnancy; still advises most pregnant patients should stop taking statins. Disponible en: www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-removal-strongest-warning-against-using-cholesterol-lowering-statins-during-pregnancy (consultado noviembre 2024).
69. Klevmoen M, Bogsrød MP, Retterstøl K, Svilaa T, Vesterbekkmo EK, Hovland A, et al. Loss of statin treatment years during pregnancy and breastfeeding periods in women with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2021 Oct;335:8-15.

70. Edison RJ, Muenke M. Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Genet A* 2004 Dec 15;131(3):287-98.
71. Chang J, Chen Y, et al. Perinatal outcome after statins exposure during pregnancy. *Jama Network Open* 2021;4(4).
72. Karadas B, Uysal N, Erol H, Acar S, Koc M, Kaya-Temiz T, et al. Pregnancy outcomes following maternal exposure to statins: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2022 Sep;88(9):3962-76.
73. Döbert M, Varouxaki AN, Mu AC, Syngelaki A, Ciobanu A, Akolekar R, et al. Pravastatin versus placebo in pregnancies at high risk of term preeclampsia. *Circulation*. 2021 Aug 31;144(9):670-9.
74. Kereiakes DJ, Robinson JG, Cannon CP, Lorenzato C, Pordy R, Chaudhari U, et al. Efficacy and safety of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab among high cardiovascular risk patients on maximally tolerated statin therapy: The ODYSSEY COMBO I study. *Am Heart J* 2015 Jun;169(6):906-15.e13.
75. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, for the DESCARTES Investigators. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *N Engl J Med* 2014;370:1809-19.
76. Suzuki T, Tsurane K, Umemoto T, Sasano T, Ushiki E, Fudono A, et al. PCSK9 inhibitor use during pregnancy in a case of familial hypercholesterolemia complicated with coronary artery disease. *J Obstet Gynaecol Res* 2024 Jan;50(1):128-32.
77. Lewek J, Bielecka-D brown A, Toth PP, Banach M. Dyslipidaemia management in pregnant patients: a 2024 update. *Eur Heart J Open*. 2024 May;4(3):oeae032.
78. Wild R, Feingold KR. Effect of pregnancy on lipid metabolism and lipoprotein levels. In: Endotext. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
79. Basar R, Uzum AK, Canbaz B, Dogansen SC, Kalayoglu-Besik S, Altay-Dadin S, Aral F, Ozbey NC. Therapeutic apheresis for severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013 May;287(5):839-43.
80. Syed H, Bilusir M, Rhondla C, Tavarria A. Plasmapheresis in the hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: a community hospital's experience. *J Clin Apher* 2010;25:229-34.
81. Schuff-Werner P, Fenger S, Kohlschein P. Role of lipid apheresis in changing times. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012 Jun;7(S1):7-14.
82. Basar R, Uzum AK, Canbaz B, Dogansen SC, Kalayoglu-Besik S, Altay-Dadin S, et al. Therapeutic apheresis for severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013 May;287(5):839-43.
83. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice evidence-based approach from the writing committee of the American Society for apheresis: The ninth Special Issue. *J Clin Apher* 2023 Apr;38(2):77-278.
84. Graham DF, Raal FJ. Management of familial hypercholesterolemia in pregnancy. *Curr Opin Lipidol* 2021 Dec 1;32(6):370-7.