

Diagnóstico y tratamiento de la hipertrigliceridemia grave: Documento de Posición

Diagnosis and treatment of severe hypertriglyceridemia: Position Paper

Dr. Pablo Corral,¹ Dr. Walter Masson,² Dr. Alberto Cafferata,³ Dra. Cecilia Closs,⁴ Dra. Virginia Bañares,⁵ Dra. Laura Schreier,⁶ Dra. Gabriela Berg,^{6,7} Dr. Juan Patricio Nogueira⁸

¹ Profesor en el Departamento Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad FASTA, Mar del Plata, Argentina

² Médico de Planta del Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

³ Médico de Planta del Servicio de Cardiología, Sanatorio Finochietto, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

⁴ Directora Médica, Centro Médico Melián, Ciudad de Formosa, Argentina

⁵ Investigador Principal, Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr Carlos G. Malbrán", Ciudad de Buenos Aires, Argentina

⁶ Profesora del Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Departamento de Bioquímica Clínica, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

⁷ Investigador Principal, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CONICET, Buenos Aires, Argentina.

⁸ Investigador Adjunto del CONICET, Facultad de Ciencias de la Salud, UNAF, Formosa, Argentina

Resumen

La hiperquilomicronemia, definida como la persistencia patológica de los quilomicrones plasmáticos en ayunas, está asociada con múltiples comorbilidades y representa un subgrupo de hipertrigliceridemia grave (triglicéridos plasmáticos > 885 mg/dl o 10 mmol/l). El mayor riesgo es la pancreatitis aguda recurrente y potencialmente mortal. Existen dos formas, el síndrome de hiperquilomicronemia familiar (SHQF) y el síndrome de hiperquilomicronemia multifactorial (SHQM). El SHQF es una enfermedad genética rara, de origen monogénico y herencia recesiva, que ocurre en la infancia o la adolescencia, y es causada por variantes genéticas en los genes involucrados en la lipólisis intravascular de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), como los quilomicrones y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Esta condición puede presentarse con dos variantes genéticas en el gen de la lipoproteína lipasa (LPL), pero también en los genes de otras proteínas que regulan la función de la LPL, como la apolipoproteína (apo) C-II, la apoA-V, el factor de maduración de la lipasa 1 (LMF1) o la proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada en glucosilfosfatidilinositol 1 (GPIHBP1). El SHQM es un trastorno multifactorial de origen poligénico más común, que puede verse agravado por factores secundarios como una dieta desequilibrada, la ingesta de alcohol, la obesidad, la diabetes tipo 1 o tipo 2, el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico, el embarazo o ciertos tratamientos farmacológicos hipertrigliceridemiantes. El SHQF, a menudo se confunde con SHQM, con grandes divergencias diagnósticas y terapéuticas. Una puntuación basada en características clínicas y paraclínicas puede ayudar a identificar a los pacientes con sospecha de SHQF, pero la identificación de las variantes genéticas causales confirma el diagnóstico. El único tratamiento eficaz para el SHQF es una dieta extremadamente hipolípida (20 a 50 g/día de lípidos) que conlleva dificultades para ser sostenida en el tiempo. Este tratamiento sigue siendo la piedra angular del abordaje de la hiperquilomicronemia, pero

Abstract

Hyperchylomicronemia, defined as the pathological persistence of fasting plasma chylomicrons, is associated with multiple comorbidities and represents a subgroup of severe hypertriglyceridaemia (plasma triglycerides > 885 mg/dl or 10 mmol/l). The greatest risk is recurrent and lifethreatening acute pancreatitis. There are two forms, the familial hyperchylomicronemia syndrome (FCS) and the multifactorial hyperchylomicronemia syndrome (MCS). FCS is a rare, monogenic genetic disease with recessive inheritance that occurs in childhood or adolescence and is caused by bi-allelic genetic variants on the genes involved in the intravascular lipolysis of triglyceride-rich lipoproteins (TRLs) such as chylomicrons and VLDL. This condition can occur with two genetic variants in the lipoprotein lipase (LPL) gene but also in other genes of proteins that regulate LPL function such as apolipoprotein (apo) C-II, apoA-V, lipase maturation factor 1 (LMF1) or glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein binding protein 1 (GPIHBP1). MCS is a more common multifactorial disorder of polygenic origin, which can be aggravated by secondary factors such as an unbalanced diet, alcohol intake, obesity, type 1 or type 2 diabetes, hypothyroidism, nephrotic syndrome, pregnancy, or certain drug treatments with hypertriglyceridemic effect. FCS is often confused with MCS with extensive diagnostic and therapeutic ramblings. A score based on clinical and paraclinical characteristics can help identify patients with suspected FCS, but searching for genetic pathogenic variant is the method of choice for diagnosis. The only effective treatment for FCS is an extremely hypolipidic diet (20 to 50 g/day of lipids) that is very difficult to maintain over time. This treatment remains the cornerstone of management, but a new treatment is currently available, called volanesorsen, which is an antisense oligonucleotide of apoC-III. The apoC-III is an inhibitor of LPL and it also participates in the production and catabolism of TRLs. It is prescribed in adult patients with

Correspondencia:
Dr. Juan Patricio Nogueira. e-mail: nogueirajuanpatricio@gmail.com

un nuevo tratamiento se encuentra actualmente disponible, llamado volanesorsen, que es un oligonucleótido antisentido de la apoC-III. La apoC-III es un inhibidor de LPL, y además participa en la producción y el catabolismo de las LRT. El volanesorsen se prescribe en pacientes adultos con SHQF confirmado genéticamente, con antecedentes de pancreatitis y en los que la respuesta a la dieta y al tratamiento para reducir los triglicéridos ha sido insuficiente. Es esencial una estrecha monitorización del recuento de plaquetas en vista del riesgo de trombocitopenia asociado con el uso de volanesorsen.

PALABRAS CLAVE: quilomicronemia, hipertrigliceridemia grave, apoB-48, apoC-III

genetically confirmed FCS, with a history of pancreatitis and in whom the response to diet and treatment to reduce triglycerides has been insufficient. Close monitoring of platelet count is essential in view of the risk of thrombocytopenia associated with the use of volanesorsen.

KEYWORDS: chylomicronemia, severe hypertriglyceridaemia apoB48, apoC-III.

INTRODUCCIÓN

La hipertrigliceridemia grave (HTGG) generalmente se define por un nivel de triglicéridos (TG) en ayunas > 10 mmol/l (885 mg/dl). Este nivel de TG predispone a los pacientes a diferentes complicaciones, como por ejemplo pancreatitis aguda, grave y recurrente, que puede afectar su pronóstico vital. Para el presente documento, se analizarán las causas primarias de HTGG.

La hiperquilomicronemia (HQM) es un subgrupo de HTGG caracterizada por la persistencia anormal de quilomicrones (QM) en plasma después de un período de ayuno de, al menos, 12 horas. Coexisten dos formas principales de HQM: el síndrome de hiperquilomicronemia familiar (SHQF), anteriormente conocida como hiperlipoproteinemia tipo 1 en la clasificación de Fredrickson, y el síndrome de hiperquilomicronemia multifactorial (SHQM), anteriormente conocida como hiperlipoproteinemia tipo 5 en la clasificación de Fredrickson. Discriminar entre estas dos entidades clínicas resulta relevante dado que contamos a la fecha con un nuevo tratamiento para el SHQF, un oligonucleótido antisentido de la apolipoproteína C-III (apoC-III): el volanesorsen.

Para las recomendaciones, se han establecido las categorías vigentes de la Sociedad Argentina de Lípidos (SAL) para la redacción de estos documentos:

Clase de recomendación de acuerdo con la siguiente clasificación:

- CLASE I: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general en que el procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y eficaz.
- CLASE II: condiciones para las cuales existe evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del procedimiento o tratamiento.
- CLASE IIa: el peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad/eficacia. CLASE IIb: utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.
- CLASE III: condiciones para las cuales existe evidencia y/o acuerdo general acerca de que el procedimiento o tratamiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede llegar a ser perjudicial.

Nivel de evidencia sobre la cual se basa la recomendación consensuada:

- Nivel de evidencia A: evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o metanálisis. Múltiples grupos de poblaciones en riesgo evaluados. Consistencia general en la dirección y magnitud del efecto.
- Nivel de evidencia B: evidencia derivada de un solo estudio clínico aleatorizado o grandes estudios no aleatorizados. Limitados grupos de poblaciones en riesgo evaluados.
- Nivel de evidencia C: consenso u opinión de expertos y/o estudios pequeños, estudios retrospectivos o registros.

EPIDEMIOLOGÍA

La HTGG es definida a partir de valores de TG > 885 mg/dl (10 mmol/l) y se asocia con una hiporrespuesta a los hipolipemiantes clásicos. Tiene dos causas posibles: el SHQF y el SHQM. Su verdadera prevalencia es desconocida; clásicamente se describe en valores tan bajos como 1 en 1 000 000,^{1,2} mientras que en otro estudio del norte de Estados Unidos (EE.UU.) se encontró una prevalencia de 8 en 1 000 000 de habitantes.³ Asimismo, otros dos

estudios provenientes de diferentes regiones de EE.UU. reportaron prevalencias de 16 en 1 000 000 de habitantes⁴ y de 0.26 a 0.65 en 1 000 000,⁵ respectivamente.

FISIOPATOLOGÍA

La HTGG puede presentarse por dos mecanismos: aumento de la producción o disminución del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), tanto a nivel hepático como intestinal.⁶ Es

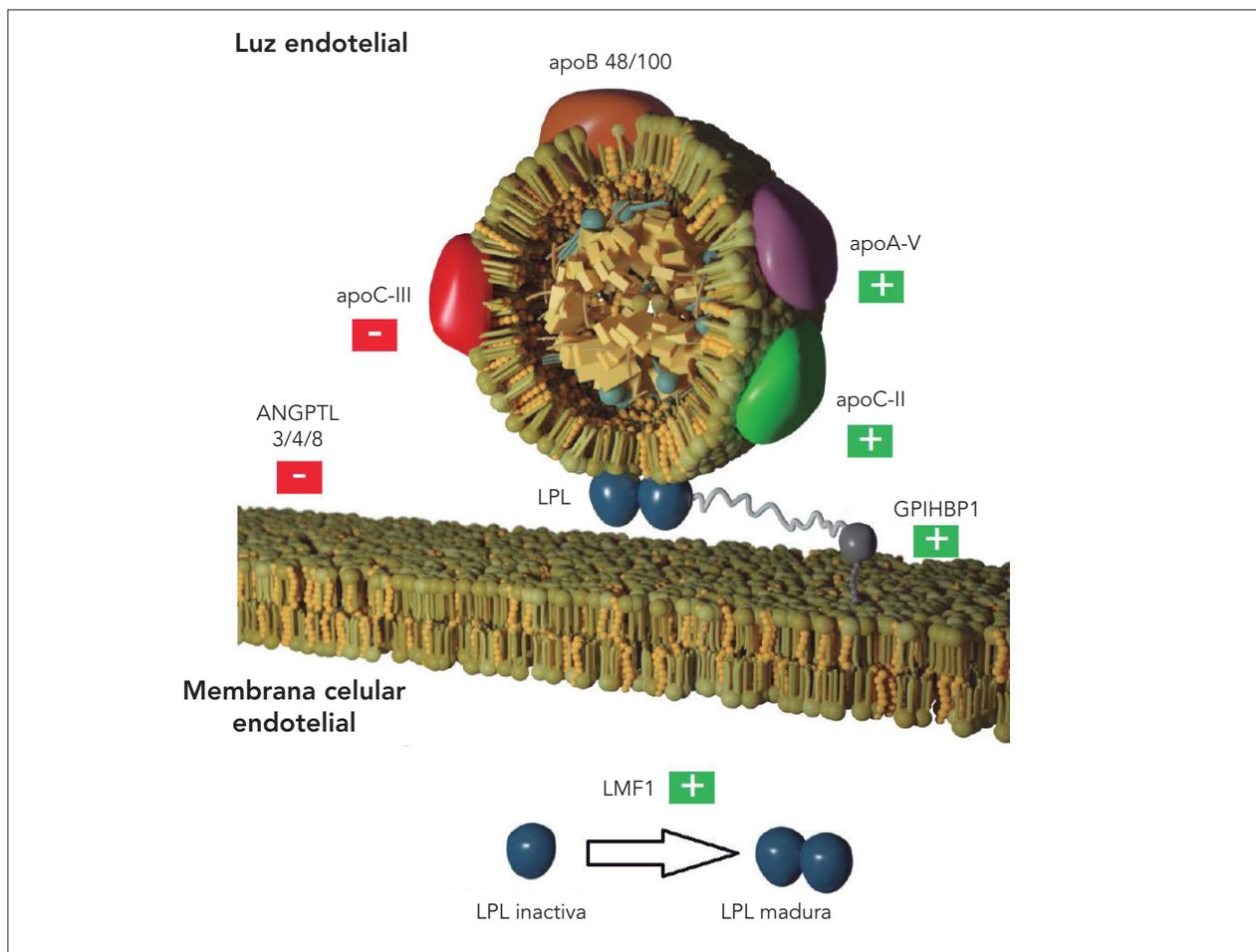


Figura 1. LPL y sus factores de regulación.

Proteínas implicadas en la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos a nivel del tejido adiposo y muscular. Un signo más indica aumento o estimulación de la lipólisis mediada por la LPL, mientras que un signo menos indica inhibición de la actividad de esta enzima. La LMF1 es una proteína acompañante de LPL que posibilita que la LPL alcance su estado funcional. La GPIHBP1 une la LPL al endotelio. A su vez, la LPL requiere de la apoC-II como activador y a la apoA-V como cofactor estabilizador. Los factores que atenúan la lipólisis incluyen la apoC-III, que se encuentra como un componente de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, y la ANGPTL3, ANGPTL4 y ANGPTL8, que modulan la lipólisis cerca del endotelio.

Adaptado de: S. G. Young et al. GPIHBP1: an endothelial cell molecule important for the lipolytic processing of chylomicrons. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18:389–396.

LPL, lipoproteína lipasa; apoA-V, apolipoproteína A-V; apoB 48, apolipoproteína B48; apoB100, apolipoproteína B100; apoC-II, apolipoproteína C-II; apoC-III, apolipoproteína C-III; LMF1, factor de maduración de la lipasa 1; GPIHBP1, proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada en glucosilfosfatidilinositol; ANGPTL 3, 4 y 8, proteínas de tipo angiopoyetina 3, 4 y 8.

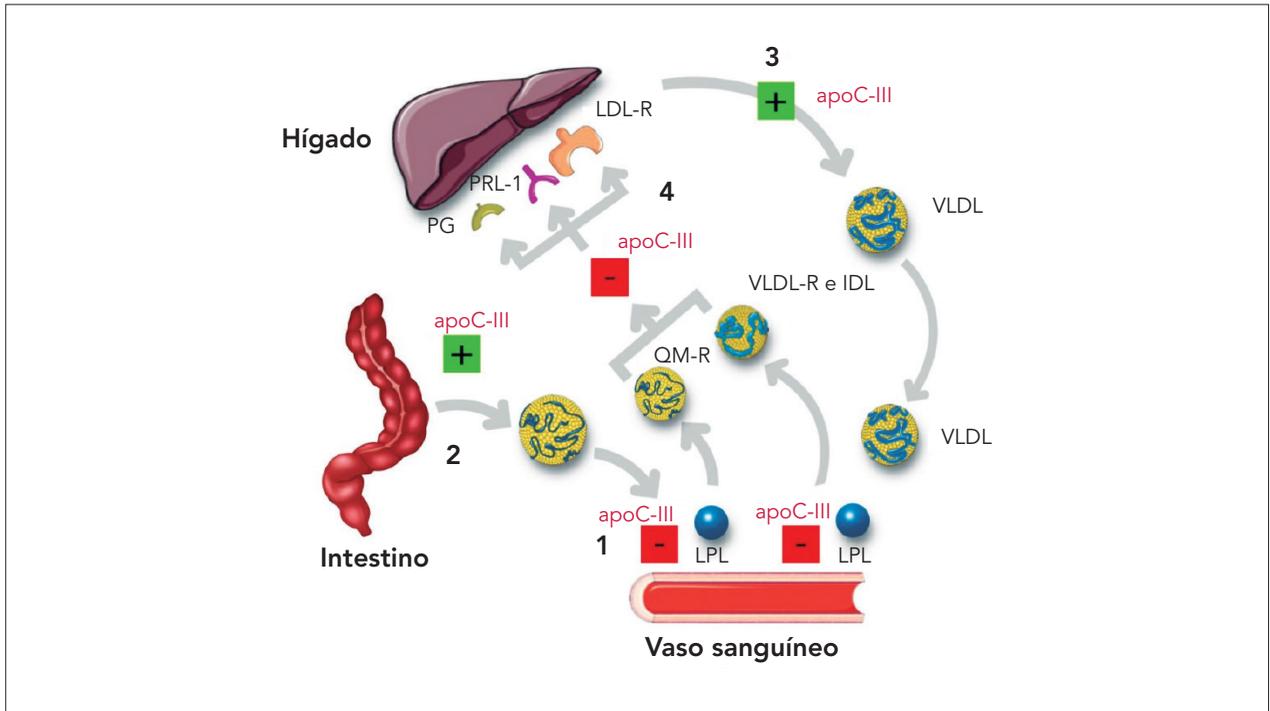


Figura 2. Funciones de apoC-III en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos.

La apoC-III participa en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos a través de diferentes vías: inhibe la actividad de la LPL (1), promueve el ensamblaje y producción tanto de quilomicrones (2) a nivel intestinal y de VLDL (3) a nivel hepático, e interfiere con la captación hepática de remanentes de partículas de lipoproteínas ricas en triglicéridos mediada por el LDL-R, PRL-1 y PG (4).

LDL-R, receptor de lipoproteína de baja densidad; PRL-1, la proteína relacionada con el receptor de LDL de tipo 1; PG, proteoglicanos, apoC-III; apolipoproteína C-III, QM-R, remanentes de quilomicron; VLDL-R, remanentes de lipoproteínas de muy baja densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LPL, lipoproteína lipasa.

importante recordar que el catabolismo tiene una vía final común con la lipoproteína lipasa (LPL) como enzima principal del catabolismo de las LRT. La actividad de esta enzima depende de factores de activación como la apoC-II y la apoA-V. A su vez, existen factores que participan en el anclaje de la LPL, como la proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada en glucosilfosfatidilinositol 1 (GPIHBP1), o bien en la maduración de la LPL como el factor de maduración de lipasa 1 (LMF1), estimulando la actividad de la LPL.⁷ Por otro lado, existen solo dos reguladores negativos postraduccionales, las proteínas de tipo angiopoyetina (ANGPTL), principalmente las ANGPTL 3, 4 y 8, y la apoC-III (Figura 1).⁸ Entre los mecanismos propuestos por los cuales la apoC-III inhibe el catabolismo de las LRT, podemos citar dos acciones: la primera acción depende de la disminución de la actividad de la LPL, y la segunda acción es independiente de la LPL, interfiriendo en la recaptación de los QM y de las lipoproteínas

de muy baja densidad (VLDL) remanentes por el receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL), la proteína relacionada con el receptor de LDL de tipo 1 (PRL-1) y los proteoglicanos (PG).⁹ A su vez, la apoC-III estimula la secreción de tanto de QM como de VLDL (Figura 2).

Entre los factores causales de HTGG debemos citar las variantes genéticas con pérdida de función en el gen LPL, y también aquellas relacionadas con los factores activadores de la LPL, como *APOC2*, *APOA5*, *GPIHBP1* y *LMF1*.¹ El mecanismo principal de la HTGG se relaciona con el catabolismo de las LRT, en el que el aumento de la producción de las LRT es secundario a un déficit del catabolismo. Variantes genéticas con ganancia de función de los factores inhibidores de la actividad de LPL, como *APOC3* o la familia de la *ANGPTL*, rara vez son causales de HTGG. En cambio, sí constituyen blancos terapéuticos en la nueva terapia hipolipemiente del SHQE. Es importante recordar que dentro

del mecanismo de déficit de LPL existe muy poca conversión de LRT a lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y de IDL a LDL; este fenómeno es conocido como catabolismo de la cascada de lipoproteínas apoB-100. Tal situación explicaría los valores relativamente bajos, tanto de apoB-100 y de la LDL en el SHQF.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL SHQF

Entre las manifestaciones clínicas más características, podemos destacar: xantomatosis eruptiva del tronco y las extremidades, lipemia *retinalis*, dolor abdominal recurrente, pancreatitis aguda o recurrente y hepatoesplenomegalia.¹⁰ Además de estos signos y síntomas, el SHQF puede ir acompañado de otras manifestaciones como esteatosis hepática, alteraciones gastrointestinales,

trastornos cognitivos, pérdida de la memoria, confusión, fatiga, neuropatía periférica, alteraciones hematológicas (hiperviscosidad sanguínea, hemólisis, anomalías en el recuento de plaquetas con trombocitosis y trombocitopenia) y complicaciones psicosociales (ansiedad, depresión, deterioro de la calidad de vida, riesgo de exclusión profesional y social).

La consecuencia más grave de la HQM es la pancreatitis aguda. La HTGG representaría la tercera causa de pancreatitis aguda, con hasta un 10% de casos según la serie, después de los cálculos biliares y el alcohol. Varios estudios han demostrado una prevalencia de pancreatitis aguda entre el 3% y el 20% en casos de HTGG > 885 mg/dl. Si bien se ha sugerido que el riesgo de pancreatitis comienza a aumentar cuando los TG superan el

Tabla 1. Características del síndrome de hiperquilomicronemia familiar versus síndrome de hiperquilomicronemia multifactorial.

Características	Síndrome de Hiperquilomicronemia Familiar	Síndrome de Hiperquilomicronemia Multifactorial
Designación anterior	Hiperlipoproteinemia de tipo 1	Hiperlipoproteinemia de tipo 5
Prevalencia	1/100 000 a 1/1 000 000	1/600
Anomalías lipoproteicas primarias	Aumento del número de quilomicrones	Aumento de la tasa de lipoproteínas ricas en triglicéridos Aumento del número de VLDL-remnantes
Anomalías lipoproteicas secundarias	Disminución de partículas de LDL y HDL	Disminución de partículas HDL y LDL
Edad de descubrimiento	Infancia o adolescente	Adulto
Características clínicas	Trastornos del crecimiento	Dolores abdominales
	Náuseas y vómitos	Náuseas y vómitos
	Xantoma eruptivos	Xantoma eruptivos (raro)
	Lipemia retinalis	Lipemia retinalis (raro)
	Pancreatitis	Pancreatitis (raro)
Asociación con riesgo cardiovascular	Menor	Mayor
Modo de transmisión	Autosómica recesiva	Agrupación familiar
Causas genéticas	Variantes genéticas en homocigosis, compuestos heterocigotas en alguno de los genes <i>LPL</i> , <i>APOC2</i> , <i>APOA5</i> , <i>GPIHBP1</i> , <i>LMF1</i>	Mayor prevalencia de variantes genéticas con influencia significativa en la función del gen, en heterocigosis en los genes <i>LPL</i> , <i>APOC2</i> , <i>APOA2</i> , <i>GPIHBP1</i> , <i>LMF1</i> ; en combinación con un acúmulo de polimorfismos comunes de una base SNP, asociados con valores aumentados de triglicéridos que involucran alrededor de cuarenta <i>loci</i>
Tratamiento	Alimentación deficiente en grasa	
	Eficacia mínima o nula de los agentes hipolipemiantes: fibratos, omega-3	Eficacia modesta de los agentes hipolipemiantes: fibratos, omega-3, aunque puede ser variable
	Volanesorsen eficacia del 75% en reducción de apoC-III y triglicéridos; reducción de pancreatitis	Volanesorsen eficacia del 75% en reducción de apoC-III y triglicéridos; reducción de pancreatitis

LPL, gen de lipoproteína lipasa; *APOA5*, gen de apolipoproteína A-V; *APOC2*, gen de apolipoproteína C-II; *LMF1*, factor de maduración de la lipasa 1; *GPIHBP1*, proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada en glucosilfosfatidilinositol; *LDL*, lipoproteína de baja densidad; *HDL*, lipoproteína de alta densidad, apoC-III, apolipoproteína C-III.

valor de 500 mg/dl, el umbral puede ser variable. Existe consenso en que el riesgo aumenta a medida que se incrementa el valor de TG. En ese sentido, un estudio reportó que la prevalencia de pancreatitis fue del 3% y del 15% en pacientes con TG > 885 mg/dl y > 1770 mg/dl, respectivamente.² El pronóstico sería más grave en comparación con otras causas de pancreatitis aguda. Cabe recordar que el riesgo de muerte relacionado con la pancreatopatía es del 6%.¹¹

Un estudio de cohorte francés mostró una prevalencia de pancreatitis aguda del 50% en 30 pacientes con SHQF (vs. 0% en el grupo control) y del 20% en 124 pacientes con SHQM (vs. 0.3% en el grupo control).¹²

La relación entre la HQM y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica no se comprende completamente. En el SHQF, la aterosclerosis prematura parece poco frecuente, a diferencia del SHQM en la que coexisten otras alteraciones lipídicas proaterogénicas. En una serie francesa, durante un seguimiento de 10 años, el grupo con SHQM mostró un riesgo diez veces mayor de ser hospitalizado por una enfermedad cardiovascular, en comparación con el grupo control. Dichos hallazgos no se observaron en el grupo con SHQF.¹²

Más allá de la HQM y la HTGG que las unen, el SHQF y el SHQM tienen características biológicas, clínicas y genéticas diferentes que permiten distinguirlos (Tabla 1). Aunque algunas características clínicas son diferentes, el SHQF se confunde a menudo con el SHQM. Los errores diagnósticos y terapéuticos son característicos en los pacientes con SHQF, cuyo diagnóstico suele ser tardío y el seguimiento, aleatorio. Por lo tanto, la derivación a un centro especializado se lleva a cabo con demasiada frecuencia tras uno o más episodios de pancreatitis aguda. Ante este problema, un consenso de expertos propuso un puntaje para el diagnóstico de SHQF (Tabla 2). Esta herramienta ayudaría a identificar a la subpoblación con sospecha de SHQF. La utilidad parece más relevante en los países donde el análisis genético no se encuentra disponible.¹³ Se ha mostrado que ciertas variables clínicas, como el índice de masa corporal (IMC) < 26 kg/m², el colesterol asociado con LDL (LDLc) < 40 mg/dl o el inicio de la diabetes posterior al diagnóstico del

evento lipídico, son muy útiles para orientar el diagnóstico, actuando como parámetros de ajuste en casos dudosos.¹⁴

Tabla 2. Puntaje para diagnóstico de síndrome de hiperquilomicronemia familiar.

Criterio	Puntos
TG en ayunas > 885 mg/dl en 3 oportunidades ¹	+5
TG en ayunas > > 1770 mg/dl, en al menos una oportunidad	+1
Antecedente de TG < 176.99 mg/dl	-5
Ausencia de causa secundaria, ² (excepto embarazo ³ y etinilestradiol)	+2
Antecedente de pancreatitis	+1
Dolor abdominal recurrente e inexplicable	+1
Ausencia de antecedentes familiares de hiperlipidemia combinada	+1
Hiporrespuesta (disminución de TG < 20%) al tratamiento hipolipemiante	+1
Inicio de los síntomas	
< 40 años	+1
< 20 años	+2
< 10 años	+3

Puntaje ≤ 8	Muy poco probable
Puntaje = 9	Poco Probable
Puntaje ≥ 10	Muy Probable

¹ Los análisis deben estar separados por al menos 1 mes. La presencia de xantomas eruptivos se puede utilizar como sustituto de niveles altos de triglicéridos (poco común).

² Incluidos el alcohol, la diabetes, el síndrome metabólico, el hipotiroidismo, la terapia con corticosteroides y otros tratamientos hipertriglicéridemiantes

³ Si el diagnóstico se realiza durante el embarazo, se debe efectuar una segunda evaluación para confirmar el diagnóstico posparto. TG, triglicéridos.

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DEL SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR

Desde el laboratorio bioquímico clínico, un suero de aspecto lechoso anticipa HTGG. La medida de TG plasmáticos superior a 885 mg/dl o 10 mmol/l conduce a buscar o descartar causas secundarias que pudieran inducir el incremento significativo de TG y, así, avanzar en el eventual diagnóstico del SHQF.

Al perfil básico o estandarizado de lípidos: (colesterol, TG, LDLc y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad [HDLc]), se recomienda agregar la medida de apoB que contribuye a diferenciar la hiperlipidemia familiar combinada. La hiperlipidemia familiar combinada

se asocia con valores de apoB mayores de 130 mg/dl mientras que el SHQF presenta valores inferiores a 100 mg/dl.

Desde el punto de vista analítico, el suero lechoso podría constituir una interferencia en la medida de varios analitos de la química clínica, como los componentes del perfil lipídico. Sin embargo, los instrumentos de medida realizan diluciones en forma automática hasta llegar a un resultado de concentración que le permita al bioquímico poder realizar la validación analítica de los resultados. En el caso del HDLc y el LDLc, si bien las plataformas analíticas resuelven las diluciones necesarias, en varios casos no es posible su medición, lo cual puede explicarse por la variabilidad de las características fisicoquímicas de las LRT que provocarían interferencias en los métodos químicos para medir colesterol en HDL y LDL.

El lipograma electroforético es una herramienta cualitativa, útil para evidenciar la presencia de QM, los cuales pueden visualizarse en diferentes estados de degradación. Este método, además, permite constatar si hay incremento de VLDL, lo cual indica la presencia de otro tipo de HTGG. El gel de agarosa como soporte es el que menos interferencias ofrece en la electroforesis.

Finalmente, se puede medir la actividad *in vitro* de la enzima LPL en plasma posheparínico por método radiométrico, accesible a laboratorios especializados. El método puede, a la vez, detectar la deficiencia de apoC-II como posible causa de la hipertrigliceridemia (HTG). La determinación es específica, aunque en varios casos de HTGG la actividad de LPL no disminuye, lo cual sugiere que la causa podría residir en sus reguladores y no en la misma enzima.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO

El origen genético de las HTGG es complejo, y abarca desde formas con herencia mendeliana de origen monogénico hasta formas con herencia multifactorial de origen poligénico.

Las formas monogénicas presentan un patrón de herencia autosómico recesivo, originado por variantes genéticas de pérdida de función en ambos alelos de uno de cinco genes: *LPL*, *APOC2*, *GPIHBP1*,

APOA5 o *LMF1*, que están todos involucrados en el normal funcionamiento de la LPL.¹⁵ Los fenotipos de las deficiencias de *LPL* (OMIM 238600), *APOC2* (OMIM 207750), *GPIHBP1* (OMIM 615947), *APOA5* (OMIM 146550) y *LMF1* (OMIM 246650) no son distinguibles entre sí y se conocen también como SHQF (OMIM 118830).

Las variantes causales son raras; cuando ambas son idénticas se trata de un homocigota verdadero, mientras que si son distintas será un compuesto heterocigota. Entre las variantes descriptas se encuentran variantes de cambio de sentido, de terminación temprana, deleciones/inserciones de algunos pocos nucleótidos, de modificación del *splicing*, y también, en el caso del gen *LPL*, rearrreglos que involucran uno o más exones, como deleciones/ inserciones/duplicaciones.

La mayoría de las variantes, 80%-90%, se describieron en el gen *LPL*, mientras que el 10%-20% restante comprende las presentes en los otros cuatro genes.¹⁶ Las técnicas de secuenciación masiva del ADN o de próxima generación (NGS, por su sigla en inglés) y la bioinformática permiten el abordaje de todos estos genes en forma simultánea, detectando variantes de secuencia y variaciones en el número de copias (CNV, por su sigla en inglés) o pequeñas deleciones/inserciones. Para detectar los rearrreglos de mayor tamaño es necesario emplear la técnica de *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA).

En los estudios de secuenciación de un gen se incluyen todos los exones con sus zonas flanqueantes, esto puede realizarse también con el método de secuenciación de Sanger, analizando en forma individual las distintas zonas de cada gen.

Las HTGG de origen monogénico son minoría, con un 1% a un 7% en distintos estudios y poblaciones.^{17,18} Por el contrario, es común observar el acúmulo de diversos polimorfismos de nucleótido único (SNP, por su sigla en inglés) asociados con pequeñas elevaciones de los niveles de TG, lo que indica la naturaleza poligénica de la mayoría de las HTGG. También la presencia de variantes de diversa penetrancia en los genes canónicos en heterocigosis remarca la naturaleza compleja del origen genético de las HTGG.¹⁶ Para evaluar el

componente poligénico se postuló un puntaje de riesgo genético de 16 SNP, el cuál debe ser aplicado y evaluado en distintas poblaciones antes de su uso rutinario.¹⁹

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CLÁSICO DE LAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS

El abordaje terapéutico de la hipertrigliceridemia (HTG) representa un desafío clínico. El tratamiento inicial en los pacientes con HTG se basa en mejorar los hábitos alimentarios (restricción de calorías, dieta hipograsa, abstinencia alcohólica), aumentar el ejercicio físico, controlar el peso corporal y eliminar todas las causas secundarias encontradas.

Los fibratos están considerados actualmente como el tratamiento farmacológico más adecuado en los pacientes con HTG. En nuestro país contamos con varios fibratos (fenofibrato y su metabolito activo, el ácido fenofibrato; bezafibrato; gemfibrozilo y ciprofibrato).

El gemfibrozil no debe combinarse con las estatinas por asociarse con mayor riesgo de efectos adversos. En ese contexto, el más usado es el fenofibrato (o ácido fenofibrato), debido a su bajo perfil de efectos adversos en combinación con estatinas, ya a que no interacciona con las isoenzimas 1A1 y 1A3 de la uridínfosfatoglucuronosiltransferasa.

Los efectos hipolipemiantes de los fibratos están mediados por la activación del receptor alfa activado de la proliferación de los peroxisomas (PPAR α).

Los PPAR son factores nucleares de transcripción que intervienen en la regulación de múltiples genes. Mediante su activación, se estimula la producción de LPL y se reduce la producción hepática de la apoC-III (inhibidora de la LPL). De esta manera, aumenta la lipólisis y la depuración plasmática de las partículas aterogénicas ricas en TG.²⁰ Los fibratos pueden disminuir los niveles de TG entre un 40% y 55% y aumentar los niveles de HDLc entre un 10% y 50%.²¹ Por lo general, son fármacos bien tolerados. Las reacciones adversas farmacológicas más frecuentes son síntomas gastrointestinales y aumento de las transaminasas hepáticas. Menos frecuentemente podemos encontrar cefalea, colelitiasis, mialgias o aumento de la creatinina plasmática.

En el contexto de HTG leves a moderadas, y dada la poca evidencia actual que demuestre el beneficio cardiovascular del uso de fibratos en pacientes con riesgo cardiovascular aumentado, el abordaje de las dislipidemias en estos pacientes debe focalizarse en disminuir el riesgo cardiovascular, reduciendo los valores de LDLc con estatinas. Sin embargo, un metanálisis de subgrupos observó una reducción significativa del riesgo cardiovascular en los pacientes con niveles bajos de HDLc (< 35 mg/dl) y altos de TG (> 200 mg/dl) que habían sido tratadas con fibratos, en comparación con placebo.²² Con referencia a estrategias dirigidas a controlar los niveles de TG medianamente elevados (< 500 mg/dl), el pema fibrato, un nuevo modulador selectivo del PPAR α (agonista del PPAR α), está siendo evaluado en fase III (estudio PROMINENT), con el objetivo de disminuir eventos cardiovasculares.²³ Otro escenario totalmente distinto es el de las HTGG, incluidas las de causa genética.

Más allá del potencial efecto protector sobre el sistema cardiovascular a mediano y largo plazo, es fundamental disminuir el riesgo de pancreatitis en el corto plazo. En este contexto, los fibratos representan una opción farmacológica de primera línea, con el objetivo terapéutico de lograr un nivel de TG menor de 500 mg/dl.

Los complementos de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico) pueden también utilizarse. En dosis adecuadas, pueden reducir los niveles de TG entre un 25% y 45%. El mecanismo de acción principal se debe, en parte, al aumento de la beta oxidación de los ácidos grasos, lo que resulta en menos sustrato para la síntesis de VLDL. Asimismo, ejercen una estimulación moderada del factor nuclear PPAR α , aumentando la actividad de la LPL, y favoreciendo la inhibición de la apoC-III.²⁴ Todos los efectos son dependientes de la dosis, por lo que deben indicarse en dosis adecuadas para lograr efectos lipídicos clínicamente relevantes (2-4 gramos diarios).

El tercer fármaco con efecto sobre los TG es la niacina. Lamentablemente, debido a los resultados de los últimos ensayos clínicos, la comercialización del ácido nicotínico ha sido discontinuada en muchos países y, actualmente, muchas guías de

práctica clínica no recomiendan su uso. El agregado de niacina no logró asociarse con un beneficio cardiovascular adicional en pacientes que estaban tomando estatinas y, como contrapartida, se relacionó con mayor incidencia de efectos adversos.

A pesar de contar con fármacos útiles en reducir los TG, en el paciente con HTGG de origen genético, como por ejemplo en el SHQF, la respuesta a los fármacos tradicionales es muy deficiente. En consecuencia, surge la necesidad de incorporar nuevos fármacos al tratamiento habitual.

TRATAMIENTO CON NUEVOS HIPOLIPEMIANTES

Diferentes estrategias han surgido y están siendo estudiadas actualmente con el fin de disminuir los niveles de TG, tanto para valores extremadamente elevados, para prevenir o evitar la aparición de cuadros de pancreatitis, como fármacos destinados a controlar los niveles de TG medianamente elevados, para disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Dentro del primer grupo, debemos referirnos a dos estrategias que actúan sobre la enzima LPL a través de su efecto sobre la apoC-III y la ANGPTL3.

El volanesorsen es un oligonucleótido antisentido que inhibe la apoC-III. En ensayos clínicos, ha demostrado disminuir los niveles de esta enzima hasta en un 80% y los valores de TG entre un 30%-70%. Este fármaco logró disminuir los valores de TG entre un 55%-85% en pacientes con SHQF junto a los episodios de pancreatitis, lo que sugiere una vía alternativa como mecanismo de descenso de los TG. Dos importantes estudios en fase III, aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo probaron el volanesorsen. El primero (ensayo APPROACH) incluyó a 66 pacientes con SHQF,²⁵ y el segundo (estudio COMPASS) reclutó a 113 sujetos con HTGG.²⁶ En los datos publicados de estos estudios se informó una reducción de aproximadamente 70%-80% de las concentraciones de apoC-III y TG. Como reacción adversa, potencialmente grave y que merece una consideración especial, se describe la potencial aparición de plaquetopenia, generalmente no grave y no asociada con eventos hemorrágicos de importancia.

Este compuesto, de aplicación subcutánea, se encuentra aprobado (como fármaco huérfano) por la *European Medicines Agency* (EMA) y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina para casos de SHQF genéticamente confirmados, como medicamento de uso compasivo.

Dos estrategias diferentes, un oligonucleótido antisentido (vupanorsen)²⁷ y un anticuerpo monoclonal (evinacumab)²⁸ se encuentran en desarrollo para modular y modificar a la ANGPTL3 y, de esta forma, disminuir los niveles de TG.

El vupanorsen es un oligonucleótido antisentido contra estreptolisina (ASO, por sus siglas en inglés) modificado con N-acetil galactosamina (GalNAc3) de segunda generación, que se dirige al ARNm de la ANGPTL3 hepático, logrando disminuir, en fase II, los TG en promedio en un 50%.²⁷

El evinacumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano, inhibidor específico de la ANGPTL3 que reduce los TG, el colesterol no asociado con HDL (no HDLc) y el LDLc.²⁸

RECOMENDACIONES DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Consideramos que existe HTGG a partir de valores de TG > 885 mg/dl (IB). En relación con el diagnóstico de SHQF, recomendamos usar el puntaje de SHQF; que con valores > 10 existe una alta probabilidad de llegar al diagnóstico (IB). El análisis genético es necesario y confirmatorio, aunque no excluyente de diagnóstico de SHQF; se recomienda usar el panel de genes candidatos como *LPL*, *APOC2*, *APOA5*, *LMF1* y *GPIHBP1* (IC).

Entre las complicaciones más graves del SHQF se encuentran la pancreatitis aguda y la pancreatitis recurrente; no existe un umbral definido del valor de TG predictor de pancreatitis, pero valores de TG superiores a 1000 mg/dl son de alto riesgo. Existen variables clínicas en las que podemos apoyarnos con el fin de facilitar el diagnóstico de SHQF, principalmente en casos dudosos, como ser un IMC < 26 kg/m², LDLc < 40 mg/dl e inicio de diabetes posterior al diagnóstico del evento lipídico; recomendamos el uso de dichos parámetros clínicos (IC).

La primera medida higiénico-dietaria en pacientes con SHQF es la restricción del consumo de grasas a < 20 g/día (IC); si bien es eficaz, se dificulta su mantenimiento en el tiempo.

El uso de fibratos y omega-3 es necesario para distinguir la respuesta entre las dos grandes etiologías: SHQF vs. SHQM, dado que generalmente en la primera existe un hiporrespuesta absoluta con un descenso del nivel de TG < 20%; en la segunda, en cambio, se obtienen respuestas > 20%. El tratamiento definitivo debe ser el oligonucleótido antisentido apoC-III (volanesorsen) debido a la eficacia en la reducción de los valores de TG > 70% y de los eventos de pancreatitis (IC) (Figura 3).

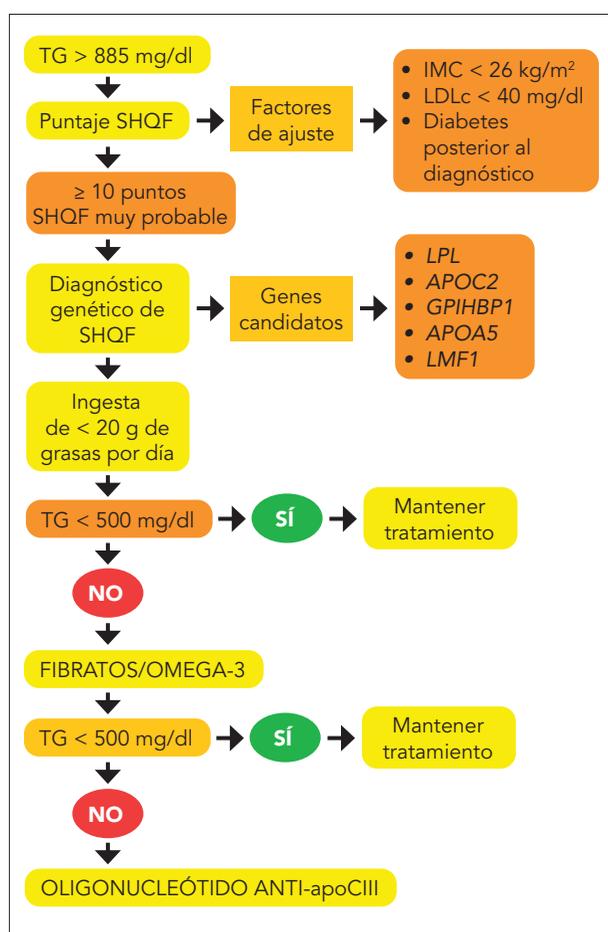


Figura 3. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del síndrome de hiperquilomicronemia familiar

TG, triglicéridos; SHQF, síndrome de hiperquilomicronemia familiar; IMC, índice de masa corporal; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; LPL, gen de lipoproteína lipasa, APOA5, gen de apolipoproteína A-V; APOC2, gen de apolipoproteína C-II; LMF1, gen de factor de maduración de la lipasa 1; GPIHBP1, gen de proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada en glucosilfosfatidilinositol.

CONCLUSIÓN

El SHQF es una enfermedad rara, pero el diagnóstico debe hacerse lo antes posible dado el riesgo de pancreatitis aguda que, a menudo, es recurrente y potencialmente fatal, en personas generalmente jóvenes.

El único tratamiento disponible hasta ahora fue una dieta muy restrictiva en relación con el consumo de grasas (20 gramos/día de lípidos), de difícil mantenimiento a largo plazo.

Esta medida sigue siendo la piedra angular del tratamiento, pero una nueva herramienta terapéutica, un oligonucleótido antisentido de la apoC-III, se encuentra disponible y está indicado en pacientes adultos con SHQF confirmado genéticamente, con antecedentes de pancreatitis, y en aquellos en los que la respuesta a la dieta y al tratamiento dirigido a reducir los TG ha sido insuficiente.

El abordaje de esta entidad clínica debe ser multidisciplinario, con el fin de brindarle al paciente apoyo desde el diagnóstico, así como el manejo terapéutico y el control evolutivo de su enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hegele RA, Pollex RL. Hypertriglyceridemia: phenomics and genomics. *Mol Cell Biochem* 326(1-2):35-43, 2009.
2. Mohandas MK, Jemila J, Ajith Krishnan AS, George TT. Familial chylomicronemia syndrome. *Indian J Pediatr* 72(2):181, 2005.
3. Rengarajan R, McCullough PA, Chowdhury A, Tecson KM. Identifying suspected familial chylomicronemia syndrome. *Proc Bayl Univ Med Cent* 31(3):284-288, 2018.
4. Patni N, Li X, Adams-Huet B, Garg A. The prevalence and etiology of extreme hypertriglyceridemia in children: Data from a tertiary children's hospital. *J Clin Lipidol* 12(2):305-310, 2018.
5. Tripathi M, Wong A, Solomon V, Yassine HN. The prevalence of probable familial chylomicronemia syndrome in a Southern California population. *Endocr Pract Off J Am*

- Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol 27(1):71-76, 2021.
6. Garg A, Garg V, Hegele RA, Lewis GF. Practical definitions of severe versus familial hypercholesterolaemia and hypertriglyceridaemia for adult clinical practice. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(11):880-886, 2019.
 7. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta* 1841(7):919-933, 2014.
 8. Li J, Li L, Guo D, Li S, Zeng Y, Liu C, et al. Triglyceride metabolism and angiopoietin-like proteins in lipoprotein lipase regulation. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 503:19-34, 2020.
 9. D'Erasmus L, Di Costanzo A, Gallo A, Bruckert E, Arca M. ApoCIII: A multifaceted protein in cardiometabolic disease. *Metabolism* 113:154395, 2020.
 10. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia-current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 11(6):352-362, 2015.
 11. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 25(8):689-694, 2014.
 12. Belhassen M, Van Ganse E, Nolin M, et al. 10-Year comparative follow-up of familial versus multifactorial chylomicronemia syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 106(3):e1332-e1342, 2021.
 13. Moulin P, Dufour R, Aversa M, Arca M, Cefalù A, Noto D, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis* 275:265-272, 2018.
 14. Gallo A, Béliard S, D'Erasmus L, Bruckert E. Familial chylomicronemia syndrome (FCS): recent data on diagnosis and treatment. *Curr Atheroscler Rep* 22(11):63, 2020.
 15. Johansen CT, Kathiresan S, Hegele RA. Genetic determinants of plasma triglycerides. *J Lipid Res* 52(2):189-206, 2011.
 16. Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med* 287(4):340-348, 2020.
 17. Matsunaga A, Nagashima M, Yamagishi H, Saku K. Variants of lipid-related genes in adult Japanese patients with severe hypertriglyceridemia. *J Atheroscler Thromb* 27(12):1264-1277, 2020.
 18. Gelrud A, Williams KR, Hsieh A, Gwosdow AR, Gilstrap A, Brown A. The burden of familial chylomicronemia syndrome from the patients' perspective. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 15(11):879-887, 2017.
 19. Dron JS, Wang J, Cao H, et al. Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidol* 13(1):80-88, 2019.
 20. Burke MF, Burke FM, Soffer DE. Review of cardiometabolic effects of prescription omega-3 fatty acids. *Curr Atheroscler Rep* 19(12):60, 2017.
 21. Filippatos T, Milionis HJ. Treatment of hyperlipidaemia with fenofibrate and related fibrates. *Expert Opin Investig Drugs* 17(10):1599-1614, 2008.
 22. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul P-J, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 57(2):267-272, 2011.
 23. Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemafibrate, a new selective PPAR α modulator: drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases. *Curr Atheroscler Rep* 22(1):5, 2020.
 24. Burke MF, Burke FM, Soffer DE. Review of cardiometabolic effects of prescription omega-3 fatty acids. *Curr Atheroscler Rep* 19(12):60, 2017.
 25. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander V, Digenio A, Williams K, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med* 381(6):531-542, 2019.
 26. Gouni-Berthold I, Alexander VJ, Yang Q, et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(5):264-275, 2021.

27. Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ, Hurh E, Steinhagen-Thiessen E, Moriarty P, et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and

hypertriglyceridaemia. *Eur Heart J* 41(40):3936-3945, 2020.

28. Nurmohamed NS, Dallinga-Thie GM, Stroes ESG. Targeting apoC-III and ANGPTL3 in the treatment of hypertriglyceridemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 18(6):355-361, 2020.