

RECOMENDACIONES DEL
PANEL DE EXPERTOS SOBRE
EL ENFOQUE GLOBAL DEL
DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA

QUILOMICRONEMIA FAMILIAR EN EL ADULTO



*Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo*
Fundada en 1950



**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
Fundada en 1950

RECOMENDACIONES DEL
PANEL DE EXPERTOS SOBRE
EL ENFOQUE GLOBAL DEL
DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA

QUILOMICRONEMIA FAMILIAR EN EL ADULTO

Hernando Vargas-Uricoechea
Álvaro J. Ruiz
Claudia Monsalve Arango
Jorge Alejandro Castillo Barcias
Alejandro Román-González
Christian Alejandro Colón Peña
Carlos Olimpo Mendivil Anaya
Rafael Campo Torrenegra
Harry Pachajoa Londoño

Los editores y colaboradores presentan temas de actualidad en los cuales los procedimientos y la dosificación de los medicamentos están tomados de las recomendaciones actuales que aparecen en la literatura universal. Por lo tanto, ante los posibles errores humanos o cambios en la medicina, ni los editores ni los colaboradores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de esta obra garantiza que la información contenida en ella sea precisa o completa, y tampoco son responsables de los posibles errores u omisiones de resultados con la información obtenida. Sería recomendable recurrir a otras fuentes de información para tener certeza de que la misma en este escrito es precisa. Esto es de particular importancia en relación a los fármacos nuevos o de uso no frecuente. Sería recomendable también consultar a las empresas farmacéuticas para conseguir información adicional si es necesario.

RECOMENDACIONES DEL PANEL DE EXPERTOS
SOBRE EL ENFOQUE GLOBAL DEL DIAGNÓSTICO
Y MANEJO DE LA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR
EN EL ADULTO

© 2022 GRUPO DISTRIBUNA

ISBN impreso: 978-958-5577-51-0

ISBN digital: 978-958-5577-49-7

AUTORES

Hernando Vargas-Uricoechea

Álvaro J. Ruiz

Claudia Monsalve Arango

Jorge Alejandro Castillo Barcias

Alejandro Román-González

Christian Alejandro Colón Peña

Carlos Olimpo Mendivil Anaya

Rafael Campo Torrenegra

Harry Pachajoa Londoño

Autor de correspondencia

Hernando Vargas-Uricoechea

hernandovargasuricoechea@gmail.com

CORRECCIÓN DE ESTILO:

Ligia Yamila Villarraga Peña

COORDINACIÓN EDITORIAL:

Laura Rubiano Velasco

DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN:

Marcela Torres Caballero

PRODUCCIÓN EDITORIAL

GRUPO DISTRIBUNA



Carrera 9 B no. 117A-05, Bogotá - Colombia

Tel.: (57-1) 6202294 - 2132379 - 2158335

Apartado Aéreo: 265006

gerencia@libreriamedica.com

www.libreriamedica.com

Prohibida la reproducción parcial o total del material editorial o gráfico de esta publicación sin previa autorización escrita del editor. El esfuerzo y entrega de médicos colegas hicieron posible terminar este proyecto. Fotocopiarlo es una forma de irrespetarse e irrespetar el trabajo y dignidad de los autores.

Gracias por su apoyo al adquirir un original.

LA EDITORIAL

Para nosotros es muy importante su opinión acerca de esta obra. Escríbanos:

opinioneditorial@libreriamedica.com



Consulte el
catálogo de
publicaciones
on-line

www.libreriamedica.com

www.ebookmedico.com



HECHO DEPÓSITO LEGAL

¿POR QUÉ PUBLICAMOS?

Nos motiva construir contenidos, información y conocimiento con excelencia y responsabilidad social. Exhortamos a nuestros lectores a aceptar el desafío de hacer de este cúmulo de valiosa información, experiencia, evidencia e investigación, plasmado en nuestros libros o procesos académicos facilitados, un elemento de impacto en el entorno social y asistencial donde cada uno se encuentre, y de esta manera poder brindar a la comunidad mayores y mejores posibilidades de calidad de vida.



AUTORES

Hernando Vargas-Uricoechea

Médico Especialista en Medicina Interna y Endocrinología, MSc. en Epidemiología, PhDc en Ciencias Biomédicas. Director del Grupo de Investigación en Enfermedades Metabólicas, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

Álvaro J. Ruiz

Médico Especialista en Medicina Interna, Especialista Clínico en Hipertensión Arterial, MSc. en Epidemiología Clínica. Profesor titular de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Claudia Monsalve Arango

Médica Internista Endocrinóloga, Clínica Universitaria Bolivariana. Clínica Integral de Diabetes (CLID). Profesora Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Jorge Alejandro Castillo Barcias

Médico Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Jefe de la Unidad de Metabolismo y Hormonas de la EPS Compensar, y del servicio de Endocrinología Los Cobos Medical Center. Bogotá, Colombia.

Alejandro Román-González

Médico Especialista en Medicina Interna y Endocrinología. Profesor, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

Christian Alejandro Colón Peña

Sección de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Fundación Santa Fe, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia.

Carlos Olimpo MENDIVIL Anaya

Médico, PhD. Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Médico institucional, Fundación Santa Fe. Bogotá, Colombia.

Rafael Campo Torrenegra

Médico Especialista en Medicina Interna, Cardiología y Epidemiología Clínica. Coordinador del Grupo de Trabajo de Lípidos de la Sociedad Colombiana de Cardiología. Red Iberoamericana de Hipercolesterolemia Familiar, Fundación Cardiovascular de Colombia. Bucaramanga, Colombia.

Harry Pachajoa Londoño


Médico Especialista en Genética, PhD. Centro de Investigaciones en Anomalías Genéticas y Enfermedades Raras (CIACER), Universidad ICESI. Servicio de Genética, Fundación Valle de Lili. Cali, Colombia.



CONTENIDO

Resumen	1
Abstract	2
Introducción	2
Fisiopatología y metabolismo de los triglicéridos	3
Clasificación de las hipertrigliceridemias	5
Hipertrigliceridemias primarias	6
Hipertrigliceridemias secundarias	9
Abordaje del paciente con hipertrigliceridemia no grave	11
Valoración inicial	11
Tratamiento	11
Manifestaciones clínicas de la QF	12
Carga de la enfermedad en la QF	14
Sospecha clínica e índices diagnósticos de la QF	15
Diagnóstico diferencial de la QF	16
Estudio genético de la QF	17

Tratamiento no farmacológico de la QF	18
Tratamiento farmacológico del síndrome de QF	20
Medicamentos convencionales para la hipertrigliceridemia	21
Estatinas	23
Fibratos	24
Niacina	24
AGO-3	25
Medicamentos específicos para el síndrome de QF	25
Fundamentación terapéutica	27
Volanesorsén	27
Evinacumab	30
Vupanorsén	31
Otros medicamentos	31
Manejo de la hipertrigliceridemia asociada con pancreatitis	32
Aféresis terapéutica	32
Poblaciones especiales	33
Niños y adolescentes	33
Embarazo	33
Conclusiones	34
Contribución de los autores	35
Confluencia de intereses	36
Referencias	36



RECOMENDACIONES DEL PANEL DE EXPERTOS SOBRE EL ENFOQUE GLOBAL DEL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA QUILOMICRONEMIA FAMILIAR EN EL ADULTO

RESUMEN

La quilomicronemia familiar es una enfermedad en la cual una mutación en uno o más de siete posibles genes resulta en la incapacidad de metabolizar los triglicéridos, por lo que el nivel de estos tiene un incremento extremo. La complicación más frecuente es la pancreatitis, que puede llevar a falla multiorgánica o a insuficiencia pancreática. La quilomicronemia familiar también afecta la calidad de vida, las relaciones sociales y el desarrollo profesional. El manejo no farmacológico de esta condición se fundamenta en una dieta con un contenido de grasa muy bajo, con la precaución de proveer una cantidad suficiente de ácidos grasos esenciales, especialmente ω -6. Las estrategias terapéuticas farmacológicas buscan reforzar las medidas no farmacológicas; estas últimas son tan restrictivas que representan problemas de adherencia para los pacientes. Aunque se han utilizado medicamentos tradicionales que disminuyen el nivel de triglicéridos, como las estatinas, fibratos, niacina y los ácidos grasos ω -3, estos logran mejorías parciales en los niveles de triglicéridos, pero no en el nivel de los quilomicrones y la evidencia disponible en relación con la reducción del riesgo de pancreatitis no es muy clara. El camino más apropiado parece ser la intervención con fármacos que actúan a través de mecanismos genéticos, como el volanesorsén, un oligonucleótido antisentido que origina reducciones muy significativas en los niveles de apolipoproteína C-3 (ApoC3) y de triglicéridos, con evidencia clara en la reducción del riesgo de un primer evento de pancreatitis o la aparición de nuevos episodios, con beneficios demostrados en la mejoría en la calidad de vida y en la reducción de dificultades escolares o laborales en los pacientes.

Palabras clave: quilomicronemia, hipertrigliceridemia, pancreatitis, genética, volanesorsén.

ABSTRACT

Familial chylomicronemia is a disease in which a mutation in one or more of seven possible genes results in the inability to metabolize triglycerides, causing that those increase in an extreme level. The most common complication is pancreatitis, which can lead to multiple organ failure or pancreatic insufficiency. Familial chylomicronemia also affects quality of life, social relationships and professional development. The non-pharmacological management of familial chylomicronemia is based on a diet with a very low-fat content, taking care to provide a sufficient amount of essential fatty acids, especially ω -6. Pharmacological therapeutic strategies seek to reinforce non-pharmacological measures, the latter are so restrictive that they represent adherence problems for patients. Although traditional medications that lower triglycerides have been used, such as statins, fibrates, niacin and ω -3 fatty acids, they achieve improvements in triglyceride levels, but not in chylomicron levels, and evidence of reduction risk of pancreatitis is unclear. The most appropriate way seems to be the intervention with genetic mechanisms, such as volanesorsen, an antisense oligonucleotide that causes very significant reductions in alipoprotein C3 (ApoC3) and triglyceride levels, with clear evidence in the reduction of the risk of a first pancreatitis event or appearance of new episodes, and also with evidence of improvement in quality of life and reduction of difficulties at school or work in patients.

Keywords: Chylomicronemia, hypertriglyceridemia, pancreatitis, genetics, volanesorsen.

INTRODUCCIÓN

La hipertrigliceridemia es una condición clínica frecuente, que se manifiesta en un espectro variado con diferentes riesgos clínicos relacionados y grados de gravedad. Se define como una concentración de triglicéridos por encima de 150 mg/dL (1, 2). En datos recopilados en la ciudad de Copenhague se encontró hipertrigliceridemia leve a moderada en el 27 % de la población general, en tanto que la hipertrigliceridemia grave con valor > 880 mg/dL se presentó solo en el 0,1 %. En Estados Unidos (EE. UU.) en el estudio NHANES se encontró una prevalencia de triglicéridos > 500 mg/dL en el 1,7 % de la población, en tanto que los valores > 1000 mg/dL se presentaron en el 0,4 % (3-5). En Colombia, la prevalencia de hipertrigliceridemia en la población entre los 35 y 70 años es cercana al 50 %, con un reporte del 5,4 % en pacientes de alto riesgo

cardiovascular manejados en centros de referencia (6, 7). En los últimos años se ha manifestado una mayor presentación de variantes genéticas en asociación con hipertrigliceridemias graves dentro de las llamadas hipertrigliceridemias poligénicas, con una prevalencia alrededor de 1:600; sin embargo, se ha dado importancia a otras entidades menos frecuentes, pero de gran impacto por su gravedad y complicaciones asociadas, como es el caso del síndrome de quilomicronemia familiar (QF), entidad en la cual estarán enfocadas las recomendaciones de este panel de expertos.

El síndrome de QF es un trastorno lipídico raro de herencia autosómica recesiva, caracterizada por la presencia de hipertrigliceridemia grave mediada por la acumulación de quilomicrones en el plasma (8). La complicación más frecuente y con mayor impacto clínico es la pancreatitis aguda, usualmente recurrente, que puede desencadenar no solo disfunción endocrina y exocrina pancreáticas, sino también un incremento significativo en el riesgo de muerte (9). Anteriormente, se consideraba una prevalencia de QF de 1:1 000 000, estimación que no ha sido rigurosamente validada. Con base en evaluaciones más recientes sobre la frecuencia de la enfermedad a partir de fuentes suministradas por centros de atención de alta complejidad, se estima que esta condición se presenta en 13 casos por millón de habitantes. Se calcula que a nivel global pueden existir entre 3000 y 5000 casos en todo el mundo (10, 11).

FISIOPATOLOGÍA Y METABOLISMO DE LOS TRIGLICÉRIDOS

Normalmente, el aclaramiento de los triglicéridos se da entre tres y cuatro horas después de la ingesta alimentaria bajo un umbral de saturación del metabolismo, dependiente de la lipoproteína lipasa (LPL) (12). La disminución en la actividad de esta enzima (o de sus factores relacionados) permite el aumento de los quilomicrones circulantes. Según los niveles plasmáticos de quilomicrones y su contenido en triglicéridos, se produce el depósito en los diferentes tejidos, que se manifiesta clínicamente en la presencia de xantomas eruptivos, lipemia retinalis, hepatoesplenomegalia o esplenomegalia. La LPL se produce principalmente en células musculares y en el tejido adiposo, y en su fase inicial necesita el estímulo del factor de maduración de lipasa 1 (LMF-1). Posteriormente, para ser secretada al espacio intersticial (y ser anclada) se vale de una proteína denominada *proteína 1 de unión de glicosilfosfatidilinositol de alta densidad* (GPIHBP1). La actividad de la LPL está determinada principalmente por la apolipoproteína C2 (ApoC2), que es un

cofactor primordial para su función; por su parte, la apolipoproteína C-3 (ApoC3) inhibe la actividad de la LPL y la apolipoproteína A5 (ApoA5) ayuda a estabilizar la unión de la LPL con las lipoproteínas ricas en triglicéridos. Asimismo, la apolipoproteína E (ApoE) y la ApoC3 activan e inhiben, respectivamente, el aclaramiento hepático de los remanentes de partículas con alto contenido de triglicéridos. Adicionalmente, también se describen varias proteínas parecidas a la “angiopoyetina”, principalmente la angiopoyetina 3 (ANGPTL3), que también es capaz de inhibir la LPL (13, 14). Estas proteínas están reguladas por la interacción entre el metabolismo energético y la función endocrina (que incluye principalmente a la insulina).

Existen dos vías de síntesis de los triglicéridos: la exógena (o dietética) y la endógena. Su transporte en la circulación se hace por medio de los quilomicrones y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). En la fuente exógena, los triglicéridos provenientes de la dieta se hidrolizan a monoglicéridos- β y a ácidos grasos mediante la acción de la LPL, esta acción comienza en el estómago y continúa en el intestino delgado. Los monoglicéridos y los ácidos grasos forman micelas por la emulsificación de las sales biliares; estas micelas permiten que los monoglicéridos y los ácidos grasos libres se unan al borde apical en cepillo de la membrana intestinal y, de este modo, pueden difundirse a través de la membrana lipídica dentro del enterocito por medio de la acción de la proteína ligadora de ácidos grasos (FABP). Dentro del enterocito, los ácidos grasos se reesterifican con los monoglicéridos- β para reformar los triglicéridos, mediante la acción del diacilglicerol O-aciltransferasa (DGAT); luego, con la participación de la proteína de transferencia microsomal de triglicéridos (MTP), los triglicéridos, en conjunto con pequeñas cantidades de ésteres de colesterol asociadas con ApoB48, ApoA1, ApoA2, ApoA4 y una monocapa de fosfolípidos, forman los quilomicrones.

El quilomicrón, durante el tránsito por los vasos linfáticos intestinales hacia el conducto torácico y el torrente sanguíneo, intercambia componentes de superficie con las lipoproteínas de alta densidad (HDL), por lo que adquiere ApoC y ApoE, y libera fosfolípidos (15, 16). En la fuente endógena, el hígado transforma los ácidos grasos (ácidos grasos libres separados del plasma y los ácidos grasos sintetizados *de novo*) a partir de la glucosa, y los monoglicéridos en triglicéridos por medio de la acción de la DGAT; luego, por medio de la participación de la MTP, los triglicéridos en conjunto con las ApoB100, ApoC y ApoE, forman las VLDL (17). El sistema de la LPL es el encargado de la hidrólisis de los triglicéridos de los quilomicrones y las VLDL en el endotelio capilar, genera ácidos grasos libres que son captados por las células periféricas,

donde pueden oxidarse para la generación de energía o almacenarse en forma de triglicéridos, pero depende de la participación de otros cinco productos génicos en el desarrollo de su función (ApoC2, ApoA5, GPIHBP1, LMF-1 y ApoC3) (1, 18). Cualquier mutación que modifique la función de estas proteínas va a producir una alteración en el metabolismo de los triglicéridos y, con ello, podría manifestarse el síndrome de QF (19).

En la sangre, los quilomicrones producen un aumento en la viscosidad sanguínea y, de acuerdo con sus concentraciones, se va a relacionar con múltiples signos y síntomas a nivel clínico. Dado el gran tamaño molecular de los quilomicrones y su contenido en ApoB48 (sin contar con la ApoB100, que es el cofactor de unión al receptor de la lipoproteína de baja densidad [LDL]), los quilomicrones no atraviesan directamente la capa endotelial y no son capaces de producir aterosclerosis. En relación con los triglicéridos, la aterosclerosis está condicionada por la mayor disponibilidad de lipoproteínas ricas en triglicéridos con contenido de ApoB100 (como la VLDL y las lipoproteínas de densidad intermedia [IDL]) (20, 21). De forma directamente proporcional a la concentración de triglicéridos en la sangre se incrementa el riesgo de pancreatitis, puesto que a nivel pancreático se generan ácidos grasos libres por la lipasa pancreática, lo que induce un proceso característico de inflamación aguda y crónica tisular, que incluye episodios subclínicos. Adicionalmente, el exceso de quilomicrones es capaz de obstruir los capilares pancreáticos (lo que produce isquemia con acidosis) y empeora los eventos de pancreatitis (22, 23).

CLASIFICACIÓN DE LAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS

La clasificación de las hipertrigliceridemias a partir de la concentración plasmática de triglicéridos ha sido evaluada por múltiples sociedades científicas (**Tabla 1**) (2, 24-28); sin embargo, es importante señalar que la clasificación del panel de consenso de la *European Atherosclerosis Society/European Society of Cardiology* (EAS/ESC) prevalece, al permitir la orientación de la etiología de la hipertrigliceridemia; cuando esta es moderada (sumada a factores secundarios), sugiere una etiología poligénica, mientras que la hipertrigliceridemia grave (> 885 mg/dL) sugiere más una causa monogénica (2).

También se pueden clasificar las hipertrigliceridemias como primarias o secundarias. Las hipertrigliceridemias se clasifican como primarias cuando se observa un fuerte patrón genético o hereditario, usualmente autosómico recesivo; o como secundarias cuando se identifican una o más condiciones etiológicas. En su vasta mayoría, los casos de hipertrigliceridemia tienen un origen

poligénico y están relacionados con factores no hereditarios; sin embargo, es claro que en personas con susceptibilidad genética, el ambiente y los hábitos de vida pueden desencadenar esta alteración metabólica (2, 29).

Tabla 1. Clasificación de las hipertrigliceridemias

Sociedad científica	Criterio de clasificación	Nivel de triglicéridos
EAS/ESC	Normal	< 150 mg/dL
	Hipertrigliceridemia	150-885 mg/dL
	Hipertrigliceridemia grave	> 885 mg/dL
AHA ACC ATP-III	Normal	< 150 mg/dL
	Normal alto	150-199 mg/dL
	Alto	200-499 mg/dL
	Muy alto	> 500 mg/dL
Endocrine Society	Normal	< 150 mg/dL
	Leve	150-199 mg/dL
	Moderado	200-999 mg/dL
	Grave	1000-2000 mg/dL
	Muy grave	> 2000 mg/dL

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association; ATP-III: Adult Treatment Panel III. Adaptado de las referencias 2, 24 y 28.

Hipertrigliceridemias primarias

Las hipertrigliceridemias primarias por lo general son el resultado de la sobreproducción o por problemas en la eliminación del exceso de lipoproteínas. Las hipertrigliceridemias primarias se clasificaron previamente por la nomenclatura propuesta por Fredrickson, pero en la actualidad se clasifican por fenotipos definidos en función de la acumulación de una o más clases de lipoproteínas ricas en triglicéridos, VLDL, quilomicrones y sus remanentes (**Tabla 2**).

- Síndrome de QF (hiperlipidemia tipo 1): es un trastorno autosómico recesivo, caracterizado por una hipertrigliceridemia grave mediada por la acumulación de quilomicrones, asociada con pancreatitis recurrente y alteraciones en la calidad de vida (8).

- Hiperlipidemia familiar combinada (hiperlipidemia tipo 2B): es un trastorno común, con una expresión fenotípica variable, determinado por la interacción genética y el medio ambiente. Se caracteriza por el aumento en la producción de VLDL, LDL y ApoB, con una disminución en la depuración de los remanentes de quilomicrones, con triglicéridos normales y HDL bajo. Existe una fuerte predisposición a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura (el 20 % de los pacientes tiene enfermedad coronaria). La elevación de la ApoB por encima del percentil 90 (> 120 mg/dL) ayuda a realizar el diagnóstico diferencial con la hipertrigliceridemia familiar (2, 10, 29, 30).
- Disbetalipoproteinemia (hiperlipidemia tipo 3): es un trastorno poco frecuente, que se caracteriza por niveles elevados de LDL, triglicéridos y colesterol total, con xantomas tubero-eruptivos recurrentes, xantomas planos o tuberosos, y están predispuestos a enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Se requiere una predisposición genética, la cual usualmente es una mutación homocigota del gen *ApoE*, así como la presencia de factores secundarios que podrían promover la generación de remanentes de quilomicrones y triglicéridos o disminuir su aclaramiento como la obesidad, diabetes *mellitus* tipo 2, consumo de alcohol, embarazo o hipotiroidismo (2, 10, 29, 30).
- Hipertrigliceridemia familiar (hiperlipidemia tipo 4): es una enfermedad con una alta prevalencia poblacional, se caracteriza por la elevación moderada de los triglicéridos (200-1000 mg/dL) a partir de la secreción de partículas de VLDL (que contiene menos triglicéridos que quilomicrones) y, adicionalmente, se presenta con HDL bajo y colesterol total normal. Las características clínicas incluyen xantomas eruptivos y las características del síndrome metabólico, con aumento subsecuente del riesgo cardiovascular; sin embargo, los niveles de triglicéridos por lo general no son lo suficientemente altos como para causar pancreatitis (2, 10, 29, 30).
- Hiperlipidemia primaria mixta (hiperlipidemia tipo 5): es una enfermedad poligénica que se caracteriza por la elevación de quilomicrones en ayunas (por lo general con triglicéridos > 885 mg/dL) con aumento del colesterol total y de las VLDL. Clínicamente, se caracteriza por la aparición en la vida adulta de hallazgos como xantomas eruptivos, lipemia retinalis, hepatoesplenomegalia, signos neurológicos focales, dolor epigástrico y pancreatitis. Pueden existir otros factores asociados como obesidad, ingesta de alcohol, alteraciones en la dieta, diabetes *mellitus* tipo 2 o hipotiroidismo (2, 10, 29, 30).

Tabla 2. Hipertrigliceridemias primarias

Nombre/tipo de HLP Número OMIM	Prevalencia	Perfil lipídico	Lipoproteínas	Base genética	Presentación
QF HLP tipo 1 OMIM: 238 600	~ 1:10 ⁶	↑ triglicéridos Suero lipémico	↑ Quilomicrones ↓ LDL ↓ HDL	Monogénica. Herencia autosómica recesiva Mutación en ambos alelos del gen de la LPL, ApoC2, ApoA5, LMF-1, GPIHBP1 o GPD1.	Inicio temprano Xantomas eruptivos Pancreatitis recurrentes
Hiperlipidemia familiar combinada HLP tipo 2B OMIM: 144 250	~ 5 %	↑ colesterol total ↑ triglicéridos	↑ VLDL ↑ LDL ↑ ApoB	Poligénica. Múltiples etiologías, algunas mutaciones pueden ser USF1 y ApoB/ApoC3. 35 % mutación ApoA5 S19W/-1131T > C. Sin claro patrón de herencia mendeliana	Obesidad Resistencia a la insulina Hipertensión Aumento del riesgo cardiovascular
Disbetalipoproteinemia HLP tipo 3 OMIM: 107 741	~ 1:10 ⁴	↑ colesterol total ↑ triglicéridos Suero lipémico si triglicéridos > 885 mg/dL	↑ Remanentes de quilomicrones ↑ IDL	Poligénica, mutación homocigota ApoE2/E2. Usualmente herencia autosómica recesiva. 40 % mutación ApoA5 S19W/1131T>C	Xantomas palmares y tubero-eruptivos
Hipertrigliceridemia familiar HLP tipo 4 OMIM: 145 750 / 144 600	~ 5 %-10 %	↑ triglicéridos Suero lipémico si triglicéridos > 885 mg/dL	↑ VLDL	Poligénica con influencia ambiental. 35 % mutación ApoA5 S19W/-1131T > C. Sin claro patrón de herencia mendeliana.	Miembros de la familia usualmente afectados
Hiperlipidemia primaria mixta HLP tipo 5 OMIM: 144 650	~ 1:10 ³	↑ colesterol total ↑ triglicéridos Suero lipémico	↑ quilomicrones ↑ VLDL	Poligénica, ~ 10 % mutación LPL, ApoC2 y ApoA5; ~ 55 % mutación ApoA5 S19W/-1131T > C	Inicio en la vida adulta Hepatoesplenomegalia Xantomas eruptivos Lipemia retinalis

GPD1: glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 1. Adaptada de las referencias 2, 10, 29, 30.

Hipertrigliceridemias secundarias

En su gran mayoría, los casos de hipertrigliceridemia tienen un origen poligénico y están relacionados con factores no hereditarios; sin embargo, es claro que, en personas con susceptibilidad genética, el ambiente y los hábitos de vida pueden desencadenar esta alteración metabólica. Las causas secundarias son las más comunes, por lo que se debe considerar una amplia posibilidad de diagnósticos al momento de realizar la evaluación diagnóstica del paciente con hipertrigliceridemia (Tabla 3) (2, 29, 31).

Tabla 3. Hipertrigliceridemias secundarias

Hipertrigliceridemias secundarias	
Diabetes	Enfermedades inflamatorias autoinmunes
Hipotiroidismo	Síndrome nefrótico
Enfermedad renal crónica	Paraproteinemias
Dieta rica en carbohidratos	Enfermedades hepáticas
Obesidad	Acromegalia
Anorexia nerviosa	Síndrome de Cushing
Resistencia a la insulina	Infección por VIH y virus de la hepatitis C

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. Adaptado de la referencia 27.

Las causas más frecuentes de hipertrigliceridemia son:

- **Diabetes mellitus:** la prevalencia de diabetes mellitus no controlada es del 75 % en pacientes con hipertrigliceridemias graves > 2000 mg/dL. La sobreproducción de triglicéridos ocurre por efecto de la hiperglucemia y por resistencia a la insulina. En ausencia de supresión de la lipasa sensible a hormonas por la insulina, se produce una liberación excesiva de ácidos grasos libres de los adipocitos, que estimula la síntesis de triglicéridos y la secreción de VLDL del hígado (2, 9).
- **Obesidad:** se ha observado hipertrigliceridemia en más del 80 % de los pacientes con sobrepeso u obesidad; además, tienen otros factores de riesgo como la diabetes mellitus y el alcohol. Se considera que el efecto está relacionado con obesidad visceral y aumento en la producción de VLDL y resistencia a la insulina (2, 9).
- **Alcohol:** la ingesta de alcohol aumenta la producción de VLDL; sin embargo, esto depende de la cantidad ingerida, la ingesta calórica simultánea, la

obesidad y ciertos polimorfismos genéticos. El consumo agudo disminuye la actividad de la LPL, aunque el efecto es contrario en el consumo crónico. Los cambios en su mayoría son modestos en personas con triglicéridos normales; sin embargo, en pacientes con elevaciones graves se incrementa el riesgo de pancreatitis. La ingesta excesiva de alcohol está presente hasta en el 50 % de las personas con hipertrigliceridemia grave y puede coexistir con la obesidad y con la diabetes *mellitus* (2, 9).

- Enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico: se asocia con el aumento de la creatinina y la albuminuria, parece relacionarse con la disminución de la depuración de triglicéridos, con un aumento de la ApoC3 y con resistencia a la insulina. En el síndrome nefrótico existe una reducción de la actividad de LPL debido a la disminución de GPIHBP1 y al aumento en los niveles de angiopoyetina 4 (ANGPTL4) y ApoC3 (2, 9).
- Fármacos: Una amplia variedad de medicamentos puede causar efectos adversos en el metabolismo de los lípidos, entre los que se incluyen medicamentos antihipertensivos, esteroides, estrógenos orales, inmunosupresores, algunos antineoplásicos, inhibidores de proteasa, entre otros. El impacto de la mayoría de los medicamentos en el nivel de triglicéridos es leve, con mínima significancia clínica; mientras que otros fármacos pueden causar elevaciones moderadas a graves, particularmente en individuos con hipertrigliceridemia de base (Tabla 4) (2, 9).

Tabla 4. Medicamentos asociados con hipertrigliceridemia

Medicamentos	
Estrógenos orales	Antipsicóticos de segunda generación
Tamoxifeno	Resinas de unión a ácidos biliares
Raloxifeno	Propofol
Clomifeno	Inhibidores de proteasa
Bloqueantes β	Ciclosporina
Tiazidas	Sirolimus
Esteroides	Ciclofosfamida
Etanol	Interferón
Retinoides	L-asparaginasa
Esteroides anabólicos	Capecitabina

Adaptado de las referencias 1, 25, 27.

ABORDAJE DEL PACIENTE CON HIPERTRIGLICERIDEMIA NO GRAVE

Valoración inicial

En la práctica clínica es frecuente encontrar pacientes en quienes se detectan triglicéridos elevados sin otra comorbilidad. Estos pacientes tienen un incremento en el riesgo cardiovascular y esta es una de las principales razones para decidir el tratamiento. Otro desenlace posible con esta enfermedad es el desarrollo de pancreatitis, particularmente en casos de hipertrigliceridemia grave.

En el paciente de la hipertrigliceridemia no grave (es decir, con un valor de triglicéridos < 885 mg/dL), se debe identificar la probable etiología de la enfermedad con una historia clínica completa. Si no hay una causa secundaria evidente, se debe descartar la presencia de diabetes, falla renal, hipotiroidismo o síndrome nefrótico (**Tabla 3**). Se deben considerar causas hereditarias primarias en pacientes con historia de pancreatitis, dolor abdominal y sin respuesta al manejo usual con fibratos y ácidos grasos ω -3 (AGO-3). Además, se debe hacer un cribado a los familiares si la causa de la hipertrigliceridemia tampoco es clara.

Tratamiento

El esfuerzo inicial debe ir dirigido a la modificación del riesgo cardiovascular por medio de cambios terapéuticos en el estilo de vida como el ejercicio regular, el consumo moderado de alcohol, la disminución del consumo de grasas y carbohidratos, y el mantenimiento de un peso saludable, junto con el control de otros factores de riesgo (27, 32, 33). De acuerdo con el riesgo cardiovascular de base, se puede considerar el uso de estatinas que disminuyan de forma significativa el nivel de triglicéridos y, según la respuesta, considerar fibratos o AGO-3.

Las estatinas pueden reducir el nivel de triglicéridos en un rango porcentual variable entre el 10 % y el 30 %; sin embargo, las estatinas de alta potencia como la atorvastatina o rosuvastatina en dosis de 80 mg/día o 40 mg/día, respectivamente, pueden lograr descensos de hasta un 52 %; por ende, se recomiendan estos medicamentos como primera línea en pacientes con riesgo cardiovascular elevado y elevación concomitante en los triglicéridos. Los fibratos como gemfibrozilo, fenofibrato, ácido fenofíbrico, bezafibrato o ciprofibrato reducen el nivel de triglicéridos entre un 30 %-50 %; la elección del

medicamento se basa en el riesgo de interacciones medicamentosas ya que, en términos generales, su eficacia y potencia es similar.

Por su parte, los AGO-3 incluyen el ácido icosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), aunque existen múltiples presentaciones farmacológicas. Una forma purificada, el ácido eicosapentaenoico (etilo de icosapento) como tratamiento complementario al tratamiento con dosis máximas toleradas de estatinas demostró reducir desenlaces cardiovasculares como infarto del miocardio, ataque vascular cerebral, revascularización coronaria y angina inestable en adultos con niveles de triglicéridos ≥ 150 mg/dL y enfermedad cardiovascular confirmada o con diabetes *mellitus* y dos o más factores de riesgo cardiovascular adicionales (33-35).

En personas con alto riesgo cardiovascular, con triglicéridos > 500 mg/dL, la primera opción es las estatinas de alta intensidad en dosis máximas toleradas. Si después de esta estrategia persiste la hipertrigliceridemia, se debe considerar la terapia dual, cuya combinación preferida es la rosuvastatina asociada con el ácido fenofibrico (por ser la asociación más segura en relación con el riesgo de rabdomiólisis); sin embargo, es prudente realizar un estricto seguimiento clínico y de laboratorio (27, 36). En individuos con alto riesgo cardiovascular con triglicéridos entre 200 y 500 mg/dL se recomiendan las estatinas de alta intensidad como primera línea de tratamiento, pero si el colesterol no HDL (el cual se calcula como la diferencia entre el colesterol total y el HDL) está fuera de metas es factible considerar la adición de fibratos o AGO-3 para el manejo del riesgo residual, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria; en caso de intolerancia a fibratos, la elección es adicionar AGO-3 (**Tabla 5**) (27, 33).

En pacientes con hipertrigliceridemia aislada, especialmente si los niveles están muy elevados (por encima de 885 mg/dL), se recomienda iniciar inmediatamente fibratos y cambios terapéuticos en el estilo de vida para disminuir el riesgo de pancreatitis. En hipertrigliceridemia aislada con niveles entre 500 y 885 mg/dL se deben evaluar y tratar las causas secundarias e implementar cambios terapéuticos en el estilo de vida; si persiste el trastorno metabólico en el tiempo, se deben iniciar fibratos e incluso asociar AGO-3 si no hay respuesta a la monoterapia (**Tabla 5**) (27).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA QF

El síndrome de QF brinda una gran variedad de síntomas. Entre los signos clínicos más frecuentes se encuentran los xantomas eruptivos, la lipemia retinalis y la hepatoesplenomegalia (**Tabla 6**). En su forma clásica, con niveles gravemen-

Tabla 5. Recomendaciones para el manejo de la hipertrigliceridemia no grave

Paciente con hipertrigliceridemia aislada	
Triglicéridos > 885 mg/dL	Cambios terapéuticos en el estilo de vida Descarte de causas secundarias Uso inmediato de fibratos
Triglicéridos entre 500 y 885 mg/dL	Cambios terapéuticos en el estilo de vida Descarte de causas secundarias Uso de fibratos si no hay respuesta inicial Persistencia de triglicéridos > 500 mg/dL: adición de AGO-3 a los fibratos
Hipertrigliceridemia en paciente con alto riesgo cardiovascular	
Triglicéridos > 500 mg/dL	Primera opción: estatinas de alta intensidad Persistencia de triglicéridos > 500 mg/dL: considerar la terapia dual (estatina/fibratos, estatina/AGO-3 o estatina/fibratos/AGO-3)
Triglicéridos entre 200-500 mg/dL	Primera opción: estatinas de alta intensidad Persistencia de triglicéridos entre 200 y 500 mg/dL: calcular el colesterol no HDL; si el resultado excede en más de 30 mg/dL la meta de colesterol LDL, usar fibratos o AGO-3. Intolerancia a fibratos: considerar uso de AGO-3 con estatinas de alta intensidad.

Adaptado de referencia 27.

te elevados de triglicéridos, la QF inicia su sintomatología desde la niñez o la adolescencia. Comúnmente, son pacientes que se quejan de dolor abdominal y fatiga como síntomas frecuentemente referidos. El dolor abdominal recurrente sin pancreatitis está presente en más del 50 % de los pacientes (37, 38). Los episodios de pancreatitis son diversos (con un espectro de presentación que va desde cuadros subclínicos, pasando por episodios de pancreatitis aguda, aguda recurrente y crónica). Sin embargo, también se describen pacientes que no refieren episodios de pancreatitis. El riesgo de pancreatitis aguda es del 4 % (por cada 100 mg/dL de incremento en el valor de triglicéridos) y aumenta de forma proporcional a los niveles de triglicéridos, y es significativamente mayor si el valor de triglicéridos es > 885 mg/dL (39, 40).

Según la gravedad de los casos, puede encontrarse pancreatitis necrosante y diabetes *mellitus* en casos de disfunción pancreática grave secundaria. En el 47 % y el 24 % de los pacientes en el estudio IN-FOCUS se reportaron al menos uno o dos episodios de pancreatitis, respectivamente (11). Como síntomas gastrointestinales también se destacan la sensación de indigestión, náuseas, vómitos, falta de apetito, flatulencia, distensión abdominal, esteatorrea

Tabla 6. Frecuencia de las manifestaciones clínicas, del estilo de vida y del estado emocional en personas con QF

Manifestaciones o complicaciones de la QF	Prevalencia
Xantomas eruptivos	17 %-23 %
Lipemia retinalis	4 %-36 %
Hepatoesplenomegalia o esplenomegalia	12 %-25 %
Dolor abdominal	26 %-63 %
Pancreatitis	60 %-88 %
Pancreatitis recurrente	17 %-48 %
Compromiso en el estilo de vida	> 30 %
Alteraciones del estado emocional	> 50 %

Elaboración de los autores.

o ictericia. La esplenomegalia se produce como consecuencia del secuestro de los macrófagos a dicho nivel, lo cual también puede producir trombocitopenia. Las manifestaciones cognitivas de estos pacientes son muy marcadas e impactan en gran proporción su calidad de vida. Hay una estrecha relación de episodios de dolor abdominal con el subsecuente miedo relacionado con la posibilidad de presentar pancreatitis aguda. Se refieren frecuentemente a sentimientos de pérdida de control o impotencia respecto a su condición de enfermedad. Otros síntomas asociados son la dificultad para concentrarse; alteraciones de la memoria, del juicio y de la comunicación; astenia; fatiga, o depresión. Característicamente, estos pacientes tienen fobias sociales en situaciones relacionadas con la alimentación, con frustración y aislamiento social (41). En el espectro de la enfermedad neurológica, se puede documentar parestesias de los dedos, con menor umbral a la percepción del frío y cefalea. En la piel, además de los xantomas se pueden presentar hiperhidrosis, lesiones parecidas a quemaduras solares y frialdad de las extremidades. También hay síntomas generales como astenia, adinamia, dolor dorsal y artralgias (42).

CARGA DE LA ENFERMEDAD EN LA QF

Los individuos con QF experimentan serias repercusiones en su calidad de vida y en diferentes aspectos biopsicosociales, probablemente como consecuencia

de un diagnóstico tardío y del retraso en el manejo por parte del especialista indicado; lo anterior se asocia con una ventana temporal amplia para la presentación de las complicaciones asociadas con la enfermedad, que incluyen el aumento en la incidencia de síntomas físicos, emocionales y cognitivos, y pueden presentarse cuadros de dolor abdominal generalizado hasta en más del 40 % de los pacientes, que pueden ser muy graves y muy frecuentes, y que repercuten negativamente en la sensación de bienestar y en la capacidad de vivir a plenitud (41). Más de la tercera parte de los pacientes considera que la enfermedad interfiere significativamente con sus vidas, con un impacto en su nivel educativo y en más del 90 % de los pacientes se afecta directamente su condición laboral. El estado emocional y mental se ve afectado en más del 50 % de los individuos: se documentan cuadros de ansiedad, depresión, distimia, miedo o preocupación en la realización de actividades cotidianas como la ingesta alimentaria o las interacciones sociales, además del enojo, frustración, pérdida de la memoria, dificultades en la concentración, en el juicio o el entendimiento, entre otros (9, 24, 41).

SOSPECHA CLÍNICA E ÍNDICES DIAGNÓSTICOS DE LA QF

Se debe sospechar QF en pacientes con hipertrigliceridemia > 885 mg/dL, con una manifestación clínica en edades tempranas, en presencia de xantomas eruptivos, lipemia retinalis y manifestaciones abdominales como hepatoesplenomegalia, dolor abdominal crónico y pancreatitis (8). La sospecha clínica aumenta en pacientes refractarios al uso de medidas no farmacológicas o de medicamentos convencionales para el manejo de la hipertrigliceridemia. Si además se han descartado las causas más frecuentes de hipertrigliceridemia como alcoholismo, diabetes *mellitus* mal controlada, uso excesivo de azúcares refinados o medicamentos asociados, se aumenta el grado de sospecha (43).

En los pacientes con alta sospecha de QF se puede aplicar el índice diagnóstico del panel europeo de expertos (**Tabla 7**). Un puntaje igual o mayor de 10 hace que el diagnóstico sea “muy probable”, un puntaje de 8 o 9 es “poco probable” y uno menor de 8 lo hace “muy poco probable” (44). Recientemente, se ha propuesto que tener una historia de pancreatitis, un índice de masa corporal (IMC) ≤ 26 kg/m² y un colesterol LDL (cLDL) ≤ 40 mg/dL tienen una precisión superior al 90 % para el diagnóstico de QF (42).

Tabla 7. Propuesta de índice diagnóstico para el síndrome de QF

Parámetro	Puntaje
Triglicéridos en ayunas > 885 mg/dL (10 mmol/L) en tres mediciones consecutivas en sangre	+5
Triglicéridos en ayunas > 1760 mg/dL (20 mmol/L) al menos una vez	+1
Alguna medición previa de triglicéridos < 175 mg/dL (2 mmol/L)	-5
Sin factor secundario (excepto embarazo y uso de etinilestradiol)	+2
Antecedentes de pancreatitis	+1
Dolor abdominal recurrente inexplicado	+1
Falta de respuesta a la terapia hipolipemiente	+1
Sin antecedente de hiperlipidemia familiar combinada	+1
Inicio de síntomas según la edad:	
< 40 años	+1
< 20 años	+2
< 10 años	+3

Adaptado de la referencia 44.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA QF

Los diagnósticos diferenciales de la QF se deben plantear con el síndrome de quilomicronemia multifactorial (QM), usualmente llamada *hiperlipidemia primaria mixta* (hiperlipidemia tipo 5) y la *hipertrigliceridemia familiar* (hiperlipidemia tipo 4), en ambos casos, de origen poligénico. Las características clínicas y de laboratorio pueden ayudar a diferenciar entre las formas monogénicas y poligénicas de quilomicronemia; sin embargo, no hay ningún dato que permita diferenciar ambos procesos de manera inequívoca, lo que indica que las pruebas genéticas son claves para confirmar el diagnóstico específico, debido a que el tratamiento de estas dos formas de quilomicronemia es muy diferente (45).

En el síndrome de QM, los niveles de triglicéridos tienden a ser ligeramente superiores de 885 mg/dL, pero nunca alcanzan a ser tan elevados como en la QF. Otras claves que orientan hacia este diagnóstico son la edad de inicio avanzada; la presencia de causas secundarias; la historia de obesidad, síndrome metabólico y diabetes *mellitus*; la menor frecuencia de pancreatitis; el incremento de transaminasas y del colesterol no HDL, y la respuesta a cambios terapéuticos en el estilo de vida y al tratamiento con fibratos (Tabla 8) (42, 46-48).

Tabla 8. Diagnóstico diferencial entre QF y QM

Característica	QF	QM
Lipoproteína predominante	Quilomicrones	Quilomicrones + VLDL
Aspecto del suero	Lipémico	Lipémico
Patrón hereditario	Autosómico recesivo	Poligénico
Edad de inicio	Infancia o adolescencia	Adulthood
Historia de diabetes	+	++++
Historia de obesidad	±	++++
Historia de pancreatitis	++++	++
Asociación con enfermedad cardiovascular	±	++
Hiperlipidemia familiar combinada	+	++++
Historia de triglicéridos < 500 mg/dL	±	+++
Respuesta a cambios terapéuticos en el estilo de vida y fibratos	-	+++

Adaptado de las referencias 46 y 47.

ESTUDIO GENÉTICO DE LA QF

Existen cerca de 25 dislipidemias monogénicas que siguen patrones de herencia autosómica dominante y tienen las siguientes características:

- Solo es necesario que uno de los dos alelos para un mismo gen esté alterado para que se presente la enfermedad, todos los individuos afectados tienen un progenitor afectado y ambos sexos están afectados en proporciones iguales.
- Codominancia (dos alelos se expresan juntos como rasgos dominantes al mismo tiempo) o recesiva (se presenta la enfermedad cuando los dos alelos de un mismo gen están alterados): el alelo alterado tiene que heredarse tanto del padre como de la madre para que se dé la enfermedad, generalmente no hay historia familiar previa y no se da en todas las generaciones de una familia.
- Los hijos de una pareja en la que ambos son portadores tienen una probabilidad del 50 % de ser portadores de un alelo alterado, 25 % de probabilidad

de tener dos copias del alelo alterado y desarrollar la enfermedad, y 25 % de probabilidad de heredar dos copias del alelo normal y no desarrollar la enfermedad ni ser portador, y sucede principalmente en matrimonios consanguíneos o de sitios endogámicos.

Estas condiciones son causadas por mutaciones que afectan a un total de 23 genes conocidos (49, 50). Una diversidad de variantes genéticas, desde variantes de un solo nucleótido hasta variantes de número de copias, pueden conducir a formas graves o leves a moderadas de la enfermedad. A nivel genético, los niveles de triglicéridos muy elevados que resultan del síndrome de QF son causados por variantes de pérdida de función homocigóticas o bialélicas en los genes LPL, ApoC2, ApoA5, LMF-1 y GPIHBP1, mientras que la susceptibilidad a la QM, que tiene una prevalencia estimada de 1 en 600, resulta de dos tipos diferentes de variantes genéticas:

- Variantes heterocigotas raras (frecuencia de alelos menores del 1 % en la población) con penetrancia variable en los cinco genes causales del síndrome de QF.
- Variantes comunes (frecuencia de alelos mayores del 5 %) cuyos efectos fenotípicos pequeños individualmente se cuantifican usando una puntuación poligénica (51).

El enfoque para hacer diagnóstico mediante pruebas genéticas moleculares puede incluir pruebas de un solo gen, el uso de un panel que incluya múltiples genes, la secuenciación del exoma dirigido o enfocado a genes relacionados con la clínica del paciente o la utilización de estudios de MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*) para detectar deleciones o duplicaciones de un gen específico (51, 52).

El estudio inicial ideal es un panel multigénico que incluya los genes LPL, ApoC2, ApoA5, LMF-1 y GPIHBP1; y en caso de ser negativo, un MLPA del gen LPL. Para esto debe contarse con el asesoramiento del médico genetista (51, 52).

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DE LA QF

La *quilomicronemia* se define como la elevación persistente (al menos tres mediciones consecutivas) de quilomicrones en plasma después de un período de ayuno de 12 a 14 horas. La vida media normal de un quilomicrón en sangre es de tan solo cinco minutos, por lo que no deberían encontrarse quilomicrones en sangre tras un período de ayuno (30, 53). Cuando las concentraciones

plasmáticas de triglicéridos superan los 500 mg/dL, lo más frecuente es que exista algún grado de presencia de quilomicronemia. El manejo nutricional de la hipertrigliceridemia común o multifactorial y de la QF es totalmente diferente. Ello se debe a que la lipoproteína elevada en la hipertrigliceridemia multifactorial es la VLDL, la cual transporta triglicéridos sintetizados a partir de carbohidratos en el hígado; mientras que en la QF es el quilomicron, una lipoproteína que transporta triglicéridos procedentes de la dieta. En el primer caso, debe existir una restricción importante de carbohidratos dietéticos, mientras que, en el segundo caso, el foco de intervención es las grasas dietéticas. Debido a esto, un diagnóstico apropiado es fundamental para dar el mejor manejo nutricional a cada paciente (54-56).

Uno de los grandes desafíos del síndrome de QF es su tratamiento nutricional, por lo que se debe recordar que los quilomicrones son de origen intestinal y están conformados por ácidos grasos de la dieta, por lo cual el plan de alimentación de un paciente con esta condición debe ser muy bajo en grasa, pero que mantenga un aporte adecuado de ácidos grasos esenciales (α -linolénico y linoleico) y de vitaminas liposolubles, sin sobrecarga de carbohidratos (57). Una dieta muy baja en grasa es aquella en la que el consumo de grasa aporta < 15 % de las calorías diarias totales. Además de esto, es importante que máximo el 60 % de las calorías sean aportadas por los carbohidratos, ya que los azúcares de la dieta pueden usarse como sustrato para formar ácidos grasos a nivel hepático, que luego pueden ser convertidos a triglicéridos y ser exportados en las VLDL, y contribuyen a aumentar aún más la hipertrigliceridemia (58, 59). Esta meta de grasa en la dieta y carbohidratos se puede lograr consumiendo alimentos ricos en proteína y bajos en grasa (carnes magras de res, ave, cerdo o pescado sin piel, a excepción del salmón), lácteos bajos en grasa y huevos sin yema. También es recomendable incorporar alimentos con alta densidad calórica, pero con mínimo contenido de grasa, como los cereales integrales y las legumbres; alimentos altos en fibra como las frutas, vegetales y carbohidratos complejos más que carbohidratos simples (60).

El consumo de frutas debe estar entre dos y cuatro porciones al día, evitando las frutas más ricas en carbohidratos como uvas o bananos, los jugos de fruta y las bebidas azucaradas. Dado que mantener un consumo de macronutrientes adecuado con la ingesta de únicamente estos alimentos es difícil, se pueden usar suplementos de ácidos grasos de cadena media (ácido caprílico de 8 carbonos y ácido cáprico de 10 carbonos) ya que se absorben directamente en la vena porta y se transportan unidos a la albúmina, y no a través de los quilomicrones (60, 61). Se debe tener en cuenta que la tolerancia a estos áci-

dos grasos es diferente de persona a persona, por lo que se debe empezar con pequeñas cantidades e ir aumentando la ingesta progresivamente. El mantenimiento de un consumo adecuado de ácidos grasos esenciales es especialmente importante para los niños con QF, ya que una deficiencia de estos podría llevar a alteraciones del crecimiento y del desarrollo neurológico (62, 63).

Los ácidos grasos esenciales son el ácido linoleico (ω -6) y el α -linolénico (ω -3), que cumplen una función en la formación de nuevas células, por lo que son indispensables para la cicatrización de heridas, el crecimiento de las uñas y el cabello, y el mantenimiento de una piel sana. Se recomienda que la ingesta de ácidos grasos esenciales esté entre el 2 % y el 4 % de la ingesta calórica total. Algunas fuentes útiles son las semillas de chía, la linaza, las nueces, la soya y los granos integrales, así como los aceites vegetales. Debido a que las fuentes alimenticias son escasas, se pueden prescribir entre tres y cuatro gramos diarios de suplemento de ácidos grasos esenciales; sin embargo, es importante aclarar que este consumo se debe incluir en el cálculo de las calorías aportadas por la grasa del total de ingesta calórica diaria (64-67). Adicionalmente, se deben monitorizar constantemente los niveles séricos de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y prescribir suplementos si es necesario, debido a que las personas con QF tienen más riesgo de desarrollar deficiencias. Por una parte, una dieta restrictiva en grasas limita el aporte dietético y, por otra parte, al no poder metabolizar eficientemente los quilomicrones puede no existir una apropiada entrega tisular de las vitaminas liposolubles (67-69).

Al igual que en la hipertrigliceridemia poligénica, también se recomienda evitar el consumo de alcohol, ya que este aumenta la síntesis de ácidos grasos, empeora la hipertrigliceridemia y promueve la acumulación de triglicéridos en el hígado. Es también importante mantener un adecuado consumo de líquidos para estar hidratado, ayudar a la digestión y contribuir a una función pancreática normal. El consumo de agua recomendado en adultos es de 35 mL/kg de peso al día (8, 70).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SÍNDROME DE QF

El síndrome de QF origina una enorme carga para el paciente y para aquellos que lo atienden, no solo por las complicaciones relacionadas con los valores altos de triglicéridos y por los quilomicrones, sino también por las dificultades y limitaciones que implica el tratamiento no farmacológico, con graves restricciones en la vida personal, familiar y social del paciente.

La condición genética y monogénica de esta entidad y su consecuente capacidad reducida para metabolizar los quilomicrones explica por qué los niveles de triglicéridos gravemente elevados son refractarios a los tratamientos farmacológicos que son habituales y útiles en las hipertrigliceridemias poligénicas o multifactoriales, como los fibratos, las estatinas, la niacina y los AGO-3.

El tratamiento farmacológico debe tener como meta principal la prevención de las pancreatitis y de los síntomas que limitan la calidad de vida de los pacientes.

Medicamentos convencionales para la hipertrigliceridemia

Los triglicéridos y los remanentes de quilomicrones han demostrado un riesgo cardiovascular incrementado, además de ser predictores independientes del riesgo, aunque en menor proporción que el colesterol LDL (71).

En el metabolismo de los quilomicrones, que transportan los triglicéridos desde el intestino y de las lipoproteínas subsiguientes, cumplen una función importante las apolipoproteínas (Figura 1), que pueden servir como estructura para unir los lípidos en las lipoproteínas (ApoA, ApoB48 y ApoE) o como inhibidores para las interacciones con el receptor de lipoproteínas (ApoC1 y ApoC3), como moduladores de actividad enzimática (ApoA1 y ApoA2, ApoC1 y ApoC2) o como cofactores para el transporte de lípidos (ApoA4).

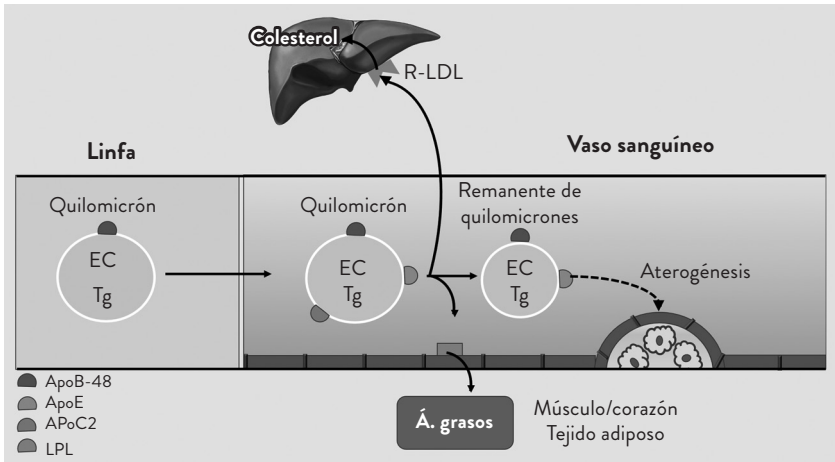


Figura 1. Vía metabólica de los quilomicrones. EC: ésteres de colesterol; Tg: triglicéridos. Elaboración propia.

El metabolismo explica perfectamente la interacción cercana entre quilomicrones, remanentes de quilomicrones, VLDL, IDL, LDL y lipoproteína A (Lp(a)), y cómo el control de producción de quilomicrones puede tener impacto tanto en los niveles de triglicéridos como en el de cLDL y de colesterol HDL (cHDL) (Figura 2). Por cada aumento de 90 mg/dL de los triglicéridos, aumenta el riesgo cardiovascular en hombres en un 14 % y en mujeres en un 37 % (71). Se ha mostrado en algunos estudios el modo en que la intervención dirigida a los triglicéridos reduce el riesgo de enfermedad coronaria, de mortalidad y de progresión angiográfica de lesiones vasculares. Sin embargo, estudios de intervención no han mostrado efectos significativos en el riesgo cardiovascular (72). Sin embargo, debe considerarse que la escasa evidencia que demuestra que la reducción de los triglicéridos se acompaña de reducción de eventos mayores cardiovasculares puede deberse a que los estudios con fibratos han sido llevados a cabo en poblaciones que tienen intervenciones múltiples y muy efectivas, como estatinas, moduladores del sistema renina-angiotensina, bloqueantes β , aspirina, entre otros.

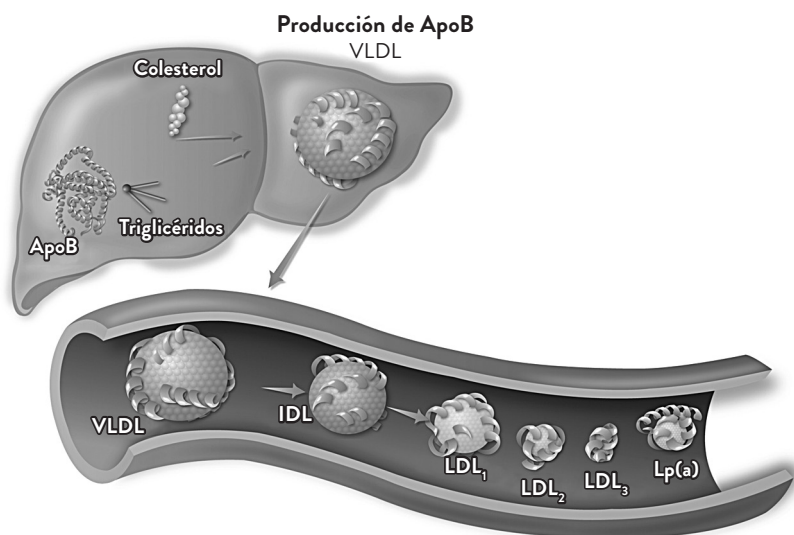


Figura 2. Producción hepática de VLDL y secuencia de cambio. Elaboración propia.

El otro aspecto significativo en el riesgo representado por los quilomicrones y triglicéridos elevados es su relación con episodios de pancreatitis a repetición

y dolores abdominales recurrentes. Ante un caso de quilomicronemia o de triglicéridos con valores > 500 mg/dL, el tratamiento debe dirigirse a la prevención de la pancreatitis y al control de los síntomas.

Los fármacos utilizados para el tratamiento de las hipertrigliceridemias poligénicas no son efectivos para llevar al paciente a metas o lograr reducciones significativas de los triglicéridos en el paciente con QF (porque la LPL es predominantemente inefectiva). Debe considerarse que, dada la condición monogénica del síndrome de QF, el tratamiento farmacológico debe necesariamente involucrar mecanismos genéticos (8).

Cuando los medicamentos habituales para la hipertrigliceridemia como estatinas, fibratos, niacina o AGO-3 tienen efectividad, debe pensarse que la condición es más poligénica que relacionada con QF. La evidencia existente está relacionada con el control del riesgo cardiovascular en pacientes con niveles de triglicéridos < 500 mg/dL, que claramente no son el perfil de la QF (43, 73-75).

Estatinas

Las estatinas aumentan el catabolismo de los remanentes de quilomicrones, lo que explica su efecto de reducción de los triglicéridos. Las estatinas de alta intensidad como atorvastatina y rosuvastatina pueden llegar a disminuir los niveles de triglicéridos hasta en un 50 %, pero esto se ha demostrado en estudios en los que los niveles de los triglicéridos estaban generalmente por debajo de 400 mg/dL y con propósitos de reducción del riesgo cardiovascular residual.

El tratamiento de la hipertrigliceridemia > 500 mg/dL busca evitar la pancreatitis. Sin embargo, aunque la mayoría de los estudios con los medicamentos recomendados (fibratos, niacina o AGO-3) ha demostrado reducciones en los valores de triglicéridos que generalmente están < 500 mg/dL y en algunos casos del riesgo cardiovascular, no se ha logrado demostrar evidencia en la prevención de la pancreatitis, como lo muestra un metaanálisis de siete experimentos con fibratos y en más de 40 000 pacientes (riesgo relativo [RR]: 1,39; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,00-1,95). Sin embargo, el mismo metaanálisis mostró que las estatinas sí lograron una reducción significativa en la frecuencia de pancreatitis (RR: 0,77; IC 95 %: 0,62 a 0,97) posiblemente mediante la disminución que producen las estatinas en la concentración del colesterol biliar, a diferencia del aumento que pueden producir los fibratos, que además incrementan el riesgo de litiasis biliar (76-78).

Fibratos

Los fibratos tienen un efecto significativo en la reducción de triglicéridos (cuando no están en valores > 800 mg/dL) y, por tanto, en la disminución del riesgo de pancreatitis, ya que aumentan la oxidación de ácidos grasos tanto en el hígado como en los músculos y disminuyen la síntesis de VLDL al reducir la lipogénesis hepática. Tienen un efecto reductor de la ApoC3, por lo que disminuyen la inhibición de la LPL. Si se considera que en el síndrome de QF la LPL es predominantemente inefectiva, se entenderá que, aunque han mostrado reducción de los triglicéridos y del riesgo de pancreatitis, esto es más evidente en las hipertrigliceridemias de causa múltiple.

Una ventaja de los fibratos en el paciente con enfermedad coronaria o con diabetes *mellitus* es que pueden disminuir la hipertrigliceridemia posprandial, claramente asociada con aumento del riesgo cardiovascular y con un efecto significativo en los triglicéridos basales. Su efecto es limitado en hipertrigliceridemias con valores muy altos y ciertamente muy limitado en las quilomicronemias (76, 79, 80).

Niacina

La niacina actúa principalmente sobre la producción de VLDL, ya que inhibe la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo y aumenta la actividad de la LPL. Al reducirse la síntesis hepática de VLDL se produce una reducción consecuente en los niveles plasmáticos de triglicéridos, de IDL y de LDL, y un aumento importante en el HDL. Puede reducir los triglicéridos hasta en un 40 % y aumentar en el mismo porcentaje el HDL, y disminuye de manera significativa el LDL, así como tiene impacto en la Lp(a). En el *Coronary Drug Project*, en comparación con el placebo, la niacina demostró una disminución en el valor de los triglicéridos, cambios en el c-HDL y una reducción modesta del infarto de miocardio no fatal; sin embargo, no disminuyó la mortalidad total. La ausencia de resultados favorables en desenlaces duros y la frecuencia de eventos adversos ha condicionado que este fármaco no esté disponible fácilmente. Dado que su mecanismo de acción es principalmente la disminución de la síntesis hepática de VLDL y LDL, no es muy efectiva en la reducción de quilomicrones. No se ha demostrado que tenga efecto clínico en la reducción del riesgo de pancreatitis, aunque por su efecto significativo en la reducción de los triglicéridos (entre 30 % y 50 %), se puede esperar que tenga algún efecto preventivo (81-83).

AGO-3

La suplementación con AGO-3 produce un aumento de la oxidación β de la DGAT, aumento de la actividad plasmática de la LPL y disminución de la síntesis hepática de triglicéridos. Los AGO-3 tienen un efecto antiinflamatorio demostrado, que puede jugar un papel en los desenlaces clínicos de la pancreatitis, aunque no se ha logrado hacer evidente que reduzcan el riesgo de su ocurrencia.

En el estudio REDUCE-IT, una forma altamente purificada de ω -3, el etilo de icosapento fue comparado contra placebo en mayores de 44 años en prevención secundaria, o diabéticos con un factor de riesgo adicional, con triglicéridos entre 150 y 500 mg/dL, que estuvieran recibiendo estatinas con o sin ezetimiba al menos por cuatro semanas. La comparación de 4 gramos diarios de etilo de icosapento con placebo mostró cambios significativos ($p < 0,0001$) en los triglicéridos (-19,7%), en el colesterol no HDL (-13,1%) y en la proteína C-reactiva (PCR) ultrasensible (-39,9%). Estos cambios se acompañaron de un *Hazard ratio* [HR] de 0,75 (IC 95%: 0,68 a 0,83) para el desenlace primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización y angina inestable), lo que significó una reducción del riesgo relativo de 24,8%, para un número necesario para tratar (NNT) de 21 y de 28 para los desenlaces secundarios. El efecto fue homogéneo entre quienes tenían niveles iniciales de triglicéridos mayores y menores de 200 mg/dL, y valores iniciales de PCR ultrasensible mayores y menores de 2,0 mg/L.

Estos efectos son difíciles de explicar por la modesta reducción del 20% de los triglicéridos. Se han sugerido efectos pleiotrópicos de las dosis altas de etilo de icosapento sobre inflamación, trombosis y, posiblemente, sobre la estabilización de la membrana celular, lo que lo hace una interesante adición para la prevención de eventos ateroscleróticos. El estudio muestra que puede haber resultados en prevención de riesgo cardiovascular, pero no apoya la teoría de que se deba principalmente a la reducción de triglicéridos, sino más bien a una mezcla de la mejoría en el perfil lipídico aterogénico completo y a la reducción de la inflamación. Claramente, el estudio no apoya el uso de AGO-3 en hipertrigliceridemias > 500 mg/dL o en quilomicronemia (34, 84-86).

Medicamentos específicos para el síndrome de QF

La condición genética específica (monogénica) de la QF, en la que fundamentalmente hay actividad reducida o ausente de la LPL, explica por qué los

medicamentos tradicionales no pueden controlar la quilomicronemia y los valores extremos de triglicéridos (8, 9). El tratamiento para la QF está basado principalmente en la adherencia a una dieta extremadamente restrictiva, con un muy bajo contenido de grasa, restricción total del consumo de alcohol y evitación de los medicamentos que puedan incrementar los triglicéridos.

La urgencia de tener medicamentos para la QF se debe a que la adherencia a largo plazo a las condiciones mencionadas es muy difícil, puesto que impacta negativamente la calidad de vida y no siempre lleva los triglicéridos a cifras que reduzcan significativamente el riesgo de pancreatitis o de otros síntomas (3, 10).

Aunqu ha sido difícil obtener evidencia sólida que muestre la reducción consistente de eventos cardiovasculares duros con medicamentos para la hipertrigliceridemia, la evidencia en relación con la reducción del riesgo de pancreatitis sí ha sido clara (8). Y en los casos de elevación marcada de los quilomicrones y de los triglicéridos, los medicamentos convencionales no han demostrado efectividad real, por lo que la atención ha girado hacia la regulación de la expresión genética.

Por una parte, el desarrollo de oligonucleótidos antisentido, dirigidos específicamente contra la ApoC3, ha abierto una línea terapéutica de gran interés y efectividad por el papel que juega la ApoC3 en el metabolismo de los triglicéridos. La ApoC3 se expresa principalmente en el intestino y en el hígado, tiene una alta afinidad por la superficie de las lipoproteínas y es un componente principal de los quilomicrones posprandiales y de las VLDL (87). Los estudios genéticos proporcionaron una pista importante sobre el papel de la ApoC3, por ejemplo, en ratones transgénicos para ApoC3 humana, se encuentran concentraciones muy elevadas de triglicéridos, en tanto que los ratones deficientes de ApoC3 tienen valores muy bajos de triglicéridos. Las variantes que están asociadas con triglicéridos altos también lo están con aterosclerosis aumentada, y las variantes promotoras de ApoC3 atenúan la supresión inducida por insulina de ApoC3 (88).

Por otra parte, hay efectos bioquímicos que justifican la intención de dirigir los esfuerzos terapéuticos a la ApoC3, es decir que los triglicéridos muy altos están asociados con una producción aumentada y con un catabolismo disminuido de ApoC3. La secreción hepática de VLDL es estimulada por la ApoC3, y el exceso de esta inhibe la lipólisis de VLDL (89). La LPL cataliza la hidrólisis de los triglicéridos, tanto en los quilomicrones como en las otras lipoproteínas ricas en triglicéridos (remanentes, VLDL), por lo que la función alterada o ausente de la LPL lleva a quilomicronemia tanto de ayunas como posprandial muy marcada y a niveles de triglicéridos marcadamente elevados (12, 13).

Esta acumulación de quilomicrones es la que lleva a las manifestaciones del síndrome de QF, como el dolor abdominal, los xantomas eruptivos, la lipemia retinalis y la pancreatitis, que puede ser peor en el pronóstico que aquellas pancreatitis de otros orígenes. Esta última está asociada con un riesgo muy significativo de alteración de la calidad de vida, complicaciones como pancreatitis crónica, insuficiencia pancreática exocrina o diabetes *mellitus*, e incluso mortalidad (alrededor del 5 % a 6 %). Como se mencionó previamente, un estudio poblacional mostró que el riesgo de pancreatitis aguda aumenta en un 4 % por cada incremento de 100 mg/dL en los triglicéridos (39, 40).

Fundamentación terapéutica

La ApoC3, reguladora fundamental de los niveles séricos de triglicéridos, actúa mediante la inhibición de la LPL, tanto de la que se activa por mediación de ApoC2 como de la actividad de la LPL hepática, que promueve el ensamblaje y secreción de VLDL; adicionalmente, inhibe el aclaramiento hepático de los remanentes de lipoproteínas ricas en triglicéridos (90). El mecanismo principal de acción de la ApoC3 es la inhibición de la vía de aclaramiento de lipoproteínas ricas en lípidos dependiente de la LPL, pero dado que en el síndrome de QF no hay actividad funcional de la LPL, un segundo mecanismo, independiente de LDL, puede ser activado como rescate. Este segundo mecanismo es la base de los medicamentos que, con base genética, se han estudiado para el síndrome de QF (90, 91).

Volanesorsén

El más avanzado en estudios y el que tiene el mejor sustento en la actualidad es el volanesorsén, un oligonucleótido antisentido que inhibe la síntesis de ApoC3 plasmática al unirse al ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la ApoC3 hepática, y promueve su degradación por la ribonucleasa endógena (RNasa) H1 (**Figura 3**) (92).

El volanesorsén fue estudiado en un experimento clínico aleatorizado, doble enmascarado (APPROACH), en el que a 66 pacientes mayores de 18 años con QF se les administraron 300 mg subcutáneos del medicamento una vez por semana, o placebo. En la evaluación a los tres meses, se encontró una reducción en los niveles de triglicéridos del 94 % en comparación con el placebo ($p < 0,001$). Al final de las 52 semanas de seguimiento se evidenció una reducción del 77 % en los triglicéridos en relación con el valor basal, en contraposición con un aumento del 18 % en el grupo placebo ($p < 0,001$). Los niveles de ApoC3

mostraron una reducción del 90 % en comparación con el placebo, sostenidos a lo largo de las 52 semanas del estudio (**Figura 4**). Aunque hubo menos casos de pancreatitis aguda con volanesorsén, la baja cantidad total de eventos no permitió un análisis estadístico. El evento adverso más frecuente fue la reacción en el sitio de inyección (17 %) y una reducción en el recuento plaquetario, que regresó a su valor normal luego de la suspensión del medicamento (93-95).

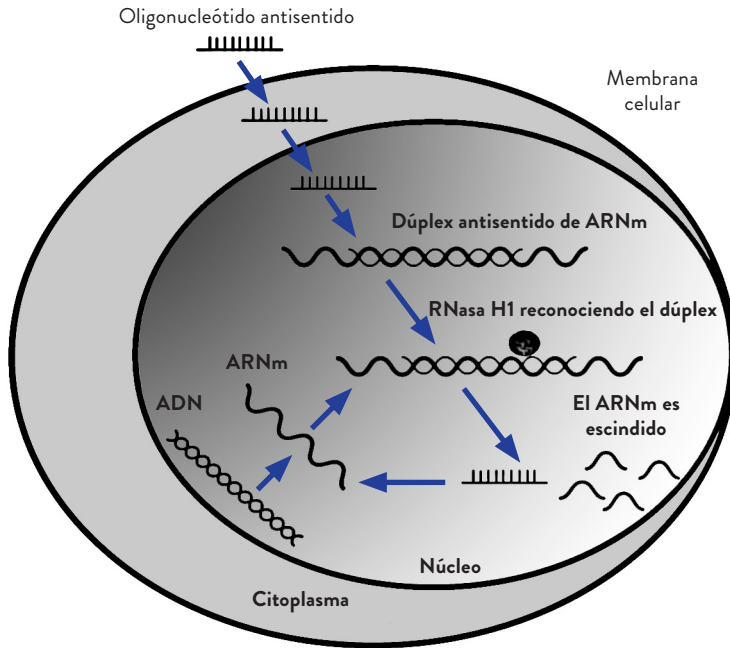


Figura 3. Mecanismo de acción de volanesorsén. Unión del oligonucleótido antisentido al ARNm y ruptura de este, previniendo la síntesis de ApoC3. Elaboración propia.

La reducción de triglicéridos equivale a un cambio porcentual de 40 % en relación con el placebo, en el que hubo un aumento del 9 % (**Figura 5**).

Los efectos en los diferentes componentes y fracciones pueden verse en la **Tabla 9**, con significativos cambios en triglicéridos, en quilomicrones, VLDL y HDL, así como en las apolipoproteínas.

Los cambios son muy positivos, y aunque se observa un aumento marcado del LDL, no tiene significación clínica, porque los niveles iniciales de LDL eran, como se esperaba, muy bajos (28 mg/dL) y los finales, aún con un aumento del 135,6 %, fueron de 61 mg/dL. El cambio en el LDL se debe probablemente a aumento de la lipólisis. El estudio también mostró una diferencia estadísti-

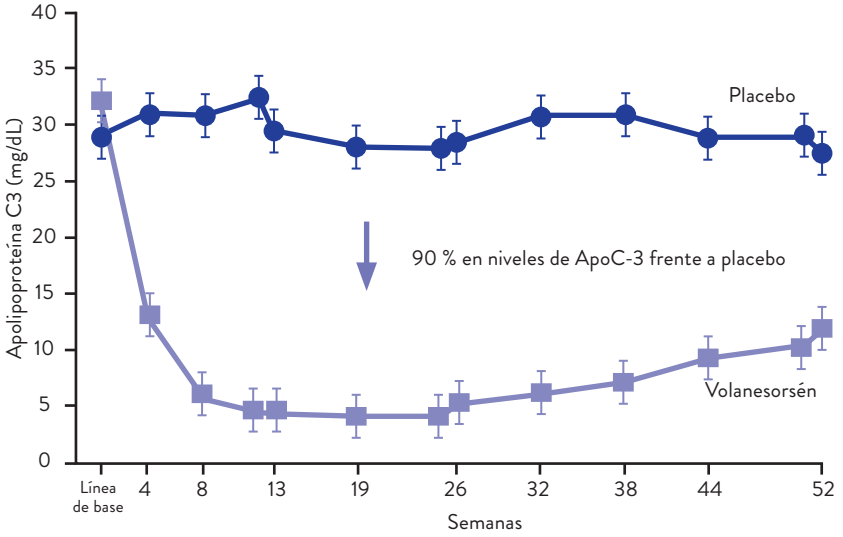


Figura 4. Efecto en la ApoC3 en el estudio APPROACH. Modificado de la referencia 94.

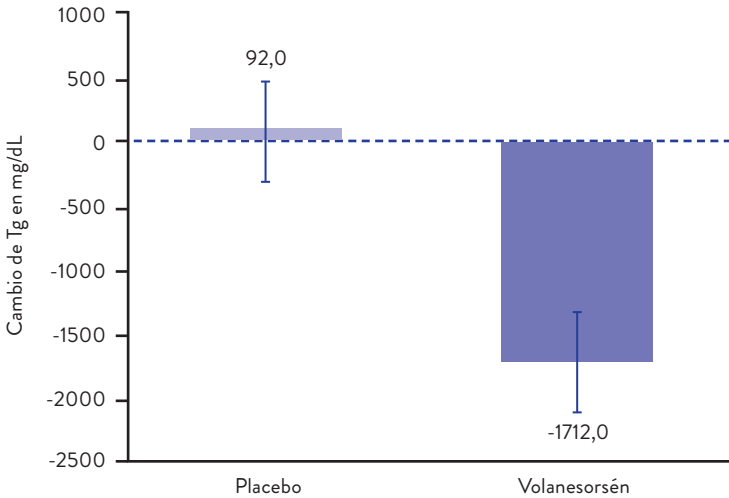


Figura 5. Efecto en triglicéridos en el estudio APPROACH. Modificado de la referencia 94.

camente significativa en la cantidad de episodios de pancreatitis aguda, y en la cantidad de pancreatitis en pacientes de alto riesgo (aquellos con más de dos episodios en los últimos cinco años). En términos de seguridad, el único evento adverso significativo fue una reducción en la cantidad de plaquetas, que se corrigió con el cambio de dosis o con la suspensión. La sensibilidad a ese efecto ha sido referenciada en los pacientes con QF (93, 96). Otros estudios, como el ReFOCUS y el IN-FOCUS, mostraron mejoría significativa en la cantidad de síntomas reportados por los pacientes y en la interferencia con la calidad de vida y con las responsabilidades de la escuela o el trabajo (97, 98).

Tabla 9. Efecto en fracciones lipídicas y apolipoproteínas en el estudio APPROACH

Lípidos	Cambio (%)		Valor p
	Placebo	Volanesorsén	
Triglicéridos	17,6	-76,5	< 0,001
Triglicéridos en quilomicrones	29,2	-82,7	< 0,001
VLDL	15,2	-58,3	< 0,001
LDL	5,7	135,2	< 0,001
HDL	6,8	46,1	< 0,001
Colesterol no HDL	11,9	-45,9	< 0,001
ApoB	3,6	19,5	< 0,001
ApoB48	13,6	-75,9	< 0,001
ApoA1	2,3	14,2	< 0,001
ApoC3	6,1	-84,2	< 0,001

Modificado de la referencia 94.

Evinacumab

Las ANGPTL3 y ANGPTL4 son proteínas similares a la angiopoyetina (ANGPTL), que inhiben la actividad de la LPL. Si se las neutraliza utilizando anticuerpos monoclonales, se pueden lograr reducciones muy significativas de los triglicéridos y de otras fracciones lipídicas. El evinacumab es un anticuerpo monoclonal humano contra ANGPTL3, que disminuye la secreción de VLDL y, por consiguiente, las concentraciones de IDL y LDL; aumenta la actividad de la LPL muscular e intestinal, lo que aumenta el aclaramiento de partículas ricas en triglicéridos y disminuye la lipólisis, lo que lleva a una menor liberación de ácidos grasos y a una menor producción de VLDL.

El estudio ELIPSE HoHF, en pacientes > 11 años con hipercolesterolemia familiar, demostró que el evinacumab con una inyección subcutánea cada cuatro semanas, comparada con placebo, reduce la ApoB en un 36,9 %, el colesterol no HDL en un 51,7 %, el colesterol total en 48,4 % y los triglicéridos en 50,4 %, con un muy buen perfil de seguridad y efectos estables en el tiempo del estudio. Su utilidad parece mayor en pacientes con hipercolesterolemia familiar, incluso en aquellos con la forma homocigótica. Un experimento clínico de fase II en pacientes con hipertrigliceridemia grave > 1000 mg/dL y riesgo alto de pancreatitis (al menos un episodio) fue culminado en 2020 y está pendiente el reporte final (99, 100).

Vupanorsén

Los estudios genéticos muestran que las mutaciones con pérdida de función de la ANGPTL3 están asociadas con efectos benéficos metabólicos tanto en la glucosa como en los lípidos y también en la reducción de riesgo cardiovascular. El vupanorsén es un oligonucleótido antisentido dirigido específicamente contra la producción de ANGPTL3 hepática. Un experimento clínico reciente de fase II evaluó a pacientes con triglicéridos > 150 mg/dL, diabetes *mellitus* tipo 2 y esteatosis hepática. El tratamiento por seis meses con inyección subcutánea cada cuatro semanas de vupanorsén, comparado con placebo, mostró una reducción significativa en triglicéridos de 36 %-47 % y en el nivel de ANGPTL3 de 41 %-56 %, según las dosis utilizadas. También se logró con vupanorsén una reducción de 58 % en la ApoC3, de remanentes de quilomicrones del 38 % y de ApoB del 9 % (101). Hay estudios en curso para la evaluación de efectos en pacientes con valores más altos de triglicéridos.

Otros medicamentos

Aunque no tienen efectividad demostrada en el síndrome de QF, se han utilizado otros medicamentos como la lomitapida, un medicamento muy útil en hipercolesterolemia familiar homocigótica por tener efecto sobre el LDL, independiente de los receptores para LDL. Su acción, mediante la inhibición de la MTP, impide la producción de VLDL, lo que lleva a una reducción muy significativa en la LDL, pero también a una reducción sustancial en la VLDL y, por tanto, en los triglicéridos (102, 103). Su uso ha sido hasta ahora empírico, con resultados variables, pero faltan estudios que ofrezcan evidencia sólida en quilomicronemia.

MANEJO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA ASOCIADA CON PANCREATITIS

La piedra angular del manejo de la pancreatitis inducida por hipertrigliceridemia es una rápida reducción en el valor de triglicéridos; el tratamiento de soporte incluye el reposo intestinal con ayuno, la reanimación agresiva con fluidos intravenosos, la infusión de insulina en caso de hiperglucemia asociada, el uso de heparina y la monitorización frecuente del nivel de triglicéridos; si los triglicéridos están > 1000 mg/dL en pacientes con pancreatitis grave, se indica la aféresis terapéutica (1, 104, 105).

La infusión de insulina intravenosa reduce los niveles de triglicéridos con la activación de la LPL y el aumento de la degradación de quilomicrones, con lo que se espera una caída del 50 % a 75 % en dos a tres días; la heparina en infusión continua disminuye los triglicéridos al liberar la LPL almacenada en las células endoteliales, lo cual debe sopesarse con el riesgo de sangrado. El recambio plasmático terapéutico elimina rápidamente los triglicéridos y quilomicrones en un 50 % a 80 % y puede mejorar los resultados al eliminar marcadores inflamatorios y citocinas en el paciente con pancreatitis aguda (105, 106).

Aféresis terapéutica

Este procedimiento tiene como fundamento pasar la sangre del paciente a través de un dispositivo extracorpóreo, con el fin de eliminar componentes patógenos que condicionan o perpetúan una enfermedad como parte del tratamiento del paciente; en la plasmaféresis, se elimina el plasma (< 15 % del volumen total sanguíneo) sin utilizar líquidos de sustitución o de reemplazo, a diferencia del recambio plasmático terapéutico, en los que el plasma eliminado es sustituido normalmente por albúmina o plasma fresco congelado (107).

La aféresis terapéutica se ha usado como tratamiento de la hipertrigliceridemia grave desde hace más de 40 años. La evidencia está sustentada en pequeños estudios, por lo que la *American Society of Apheresis* y la *American Medical Association Council on Scientific Affairs* consideran que la hipertrigliceridemia tiene una indicación clase III para la aféresis terapéutica. El tratamiento se basa en la eliminación de dos a tres litros de plasma, mediante filtración y reemplazo del volumen plasmático con albúmina humana al 5 % con o sin plasma fresco congelado. El momento del recambio plasmático terapéutico es fundamental: la reducción máxima de la morbimortalidad se logra si se inicia tan pronto como sea posible hasta que los triglicéridos desciendan a < 500 mg/dL

en pacientes con pancreatitis grave e hipertrigliceridemia grave, lo anterior se logra hasta en un 65 % a 70 % de las veces (106, 108-110).

La aféresis terapéutica se ha considerado una alternativa útil para prevenir la recurrencia de pancreatitis aguda en casos de hipertrigliceridemia primaria, pero la evidencia es limitada como tratamiento crónico. Sin embargo, con la aparición de los nuevos tratamientos para el síndrome de QF basados en la terapia génica, el recambio plasmático terapéutico ha quedado relegado al manejo de las emergencias metabólicas (1, 109).

POBLACIONES ESPECIALES

Niños y adolescentes

La diabetes *mellitus* y la obesidad son la principal causa de hipertrigliceridemia en niños y adolescentes. Se estima que la prevalencia en niños americanos entre los 12 y 19 años es del 10,7 %; sin embargo, es una entidad poco frecuente, con una prevalencia del 0,2 % cuando se toma como punto de corte un valor de triglicéridos > 500 mg/dL, cuya etiología más común es las hipertrigliceridemias primarias, entre ellas la QF (111). Los síntomas clínicos de QF en la infancia son el dolor abdominal recurrente y la pancreatitis aguda, que frecuentemente se presentan en la primera década de la vida. En general, se diagnostica en niños y adolescentes por resultados anormales en las pruebas de rutina, ya que se recomienda la tamización universal entre los 9 a 11 años o por nexos epidemiológicos con un miembro de la familia con sospecha de hipertrigliceridemia primaria (111, 112). El tratamiento tiene como objetivo prevenir el riesgo cardiovascular y la aparición de pancreatitis; se indica la adopción de un estilo de vida saludable con la restricción de grasas en el plan de alimentación. El manejo farmacológico se indica cuando los triglicéridos se encuentran persistentemente elevados por encima de 500 mg/dL y la combinación de ayuno, infusión de insulina, heparina y recambio plasmático terapéutico se reserva para el manejo de la pancreatitis aguda refractaria al tratamiento (112, 113).

Embarazo

En el embarazo hay un aumento fisiológico de los niveles de triglicéridos y colesterol por los efectos de los estrógenos, que conducen a una regulación a la baja de la expresión génica y de la actividad de LPL, lo que se traduce en el aumento en la síntesis de triglicéridos y de VLDL. Rara vez los niveles de

triglicéridos superan los 300 mg/dL; sin embargo, se puede presentar hipertrigliceridemia gestacional grave en pacientes con defectos subyacentes en el metabolismo de los lípidos. En las pacientes embarazadas, el síndrome de QF se reconoce como la principal causa de pancreatitis aguda y recurrente. Si la pancreatitis aguda se desarrolla, se plantea un diagnóstico precoz y un tratamiento intensivo para prevenir la morbilidad materna y fetal; se estima que la mortalidad materna puede llegar al 20 % y la fetal, al 50 % en el contexto de una pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia grave (114-117). En casos de terminación anticipada de la gestación, la maduración pulmonar con dexametasona debe usarse con precaución porque puede empeorar la hipertrigliceridemia (116).

El cuidado de estas pacientes requiere un enfoque de un equipo interdisciplinario, un asesoramiento proactivo en el manejo ambulatorio con una dieta restringida en grasas, el uso estratégico de hospitalizaciones de corta duración (para una mayor intensificación de la restricción de grasas), el uso de fibratos (como gemfibrozilo) después del inicio del tercer trimestre, la suplementación con AGO-3 y la coordinación, inducción y terminación del embarazo (118). En el caso de pancreatitis aguda, el manejo incluye ayuno, complementos nutricionales, heparina parenteral, infusión de insulina y recambio plasmático terapéutico (110, 118).

CONCLUSIONES

La hipertrigliceridemia es una entidad clínica frecuente que se define por un valor de triglicéridos ≥ 150 mg/dL; aunque existen varias clasificaciones, la propuesta del consenso de EAS/ESC orienta sobre la etiología de la enfermedad.

La hipertrigliceridemia puede definirse como *primaria* (cuando tiene un fuerte origen genético) o como *secundaria* (cuando la etiología está relacionada con enfermedades sistémicas, hábitos de vida o uso de medicamentos).

El manejo inicial de la hipertrigliceridemia está orientado a cambios terapéuticos en los hábitos y estilo de vida, como la disminución del consumo de grasas, carbohidratos, alcohol y el cese del tabaquismo, además de realizar ejercicio regular y mantener un peso saludable. También se deben evitar medicamentos que aumenten los triglicéridos, como los anticonceptivos y la terapia hormonal.

El síndrome de QF es una enfermedad rara, monogénica, de herencia autosómica recesiva, caracterizada por hipertrigliceridemia grave (dada por la

acumulación de quilomicrones) y que tiene serias repercusiones en la calidad de vida del paciente. Esta entidad se caracteriza por dolor abdominal inexplicado, pancreatitis a repetición y alteraciones socioafectivas.

La atención del paciente con QF requiere un manejo interdisciplinario, con especialidades como medicina interna, pediatría, endocrinología, cardiología, gastroenterología, medicina del dolor, psiquiatría, genética, psicología y nutrición, entre otras.

En pacientes con sospecha de QF, un índice diagnóstico ≥ 10 puntos indica una alta probabilidad de la enfermedad, la cual se confirma por pruebas genéticas. La consejería genética es apropiada para establecer el riesgo en sus familiares y su descendencia.

Las estrategias terapéuticas de la QF buscan reforzar las medidas no farmacológicas: la reducción en el consumo de grasas a menos del 15 % de las calorías totales es el tratamiento fundamental; sin embargo, estas restricciones tan fuertes representan problemas de adherencia y mantenimiento a largo plazo. Aunque se han utilizado medicamentos tradicionales con efectividad en hipertrigliceridemia como las estatinas, fibratos, niacina y AGO-3, el impacto en los niveles de triglicéridos en pacientes con QF es pobre y la evidencia de reducción del riesgo de pancreatitis no es clara.

El camino más apropiado para el tratamiento de los pacientes con QF parece ser la intervención con mecanismos genéticos. Entre los medicamentos evaluados, el volanesorsén es el fármaco que cuenta con mayores avances, con la mejor evidencia. El volanesorsén es un oligonucleótido antisentido, que evita la producción de ApoC3, esto lleva a una reducción muy significativa en los niveles de ApoC3 y de triglicéridos, disminuye el riesgo de un primer evento de pancreatitis (o la aparición de nuevos episodios) y genera una mejoría significativa en la calidad de vida, con un buen perfil de seguridad. Otros medicamentos en estudio, como el vupanorsén o el evinacumab, han mostrado disminuciones significativas en los niveles de triglicéridos, pero aún no hay evidencia sólida para el tratamiento en pacientes con QF.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron en la idea global y en el diseño de este documento. De igual forma, realizaron los aportes respectivos esbozados en el manuscrito, H V-U, A R-M y C M-A, sintetizaron y condensaron la información final.

Confluencia de intereses

Este trabajo fue financiado por PTC Therapeutics, bajo ningún motivo hubo influencia sobre los conceptos plasmados en el documento.

REFERENCIAS

1. Laufs U, Proferí KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*. 2020;41(1):99-109c.
2. Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ*. 2020;371:m3109.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
4. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):572-8.
5. Pedersen SB, Varbo A, Langsted A, Nordestgaard BG. Chylomicronemia risk factors ranked by importance for the individual and community in 108 711 women and men. *J Intern Med*. 2018;283(4):392-404.
6. Camacho PA, Otero J, Pérez M, Arcos E, García H, Narvaez C, et al. The spectrum of the dyslipidemia in Colombia: The PURE study. *Int J Cardiol*. 2019;284:111-7.
7. Ruiz ÁJ, Vargas-Uricoechea H, Urina-Triana M, Román-González A, Isaza D, Etayo E, et al. Dyslipidaemias and their treatment in high complexity centres in Colombia. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(3):101-10.
8. Falko JM. Familial chylomicronemia syndrome: A clinical guide for endocrinologists. *Endocr Pract*. 2018;24(8):756-63.
9. Goldberg RB, Chait A. A comprehensive update on the chylomicronemia syndrome. *Front Endocrinol*. 2020;11:593931.
10. Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med*. 2020;287(4):340-8.
11. Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, Ahmad Z, Roeters van Lennep J, Crowson C, et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome: Results from the global IN-FOCUS study. *J Clin Lipidol*. 2018;12(4):898-907.e2.
12. Ko C-W, Qu J, Black DD, Tso P. Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(3):169-83.

13. Hussain MM. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr Opin Lipidol.* 2014;25(3):200-6.
14. Zechner R, Zimmermann R, Eichmann TO, Kohlwein SD, Haemmerle G, Lass A, et al. FAT SIGNALS--lipases and lipolysis in lipid metabolism and signaling. *Cell Metab.* 2012;15(3):279-91.
15. Zhang T-N, Wang W, Yang N, Huang X-M, Liu C-F. Regulation of glucose and lipid metabolism by long non-coding RNAs: facts and research progress. *Front Endocrinol.* 2020;11:457.
16. Ibarretxe D, Masana L. Triglyceride metabolism and classification of hypertriglyceridemias. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33 Suppl 2:1-6.
17. Sascău R, Clement A, Radu R, Prisacariu C, Stătescu C. Triglyceride-rich lipoproteins and Their Remnants as silent promoters of atherosclerotic cardiovascular disease and other metabolic disorders: A review. *Nutrients.* 2021;13(6):1774.
18. Alves-Bezerra M, Cohen DE. Triglyceride metabolism in the liver. *Compr Physiol.* 2017;8(1):1-8.
19. Chait A, Eckel RH. The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: A narrative review of causes and treatment. *Ann Intern Med.* 2019;170(9):626-34.
20. Julve J, Martín-Campos JM, Escolà-Gil JC, Blanco-Vaca F. Chylomicrons: advances in biology, pathology, laboratory testing, and therapeutics. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2016;455:134-48.
21. Mansbach CM, Gorelick F. Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. II. Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracellular packaging and secretion of chylomicrons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;293(4):G645-650.
22. Mansbach CM, Siddiqi SA. The biogenesis of chylomicrons. *Annu Rev Physiol.* 2010;72:315-33.
23. Chyzyk V, Brown AS. Familial chylomicronemia syndrome: A rare but devastating autosomal recessive disorder characterized by refractory hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(2):80-5.
24. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):2969-89.
25. Rygiel K. Hypertriglyceridemia - Common causes, prevention and treatment strategies. *Curr Cardiol Rev.* 2018;14(1):67-76.

26. Raygor V, Khera A. New recommendations and revised concepts in recent guidelines on the management of dyslipidemias to prevent cardiovascular disease: the 2018 ACC/AHA and 2019 ESC/EAS guidelines. *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(9):87.
27. Vargas-Uricoechea H, Ruiz AJ, Gómez EA, Román-González A, Castillo J, Merchán A, et al. Recomendaciones del panel de expertos sobre la fisiopatología diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en la población adulta. *Asociación Colombiana de Endocrinología Diabetes y Metabolismo, Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Rev Colomb Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;7(Supl 1):4-36.
28. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.
29. Musambil M, Al-Rubeaan K, Al-Qasim S, Al Naqeb D, Al-Soghayer A. Primary hypertriglyceridemia: A look back on the clinical classification and genetics of the disease. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(6):521-31.
30. Brahm A, Hegele RA. Hypertriglyceridemia. *Nutrients.* 2013;5(3):981-1001.
31. Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Kostakou PM, Bilianou H, Mikhailidis DP. Primary and secondary hypertriglyceridaemia. *Curr Drug Targets.* 2009;10(4):336-43.
32. Oh RC, Trivette ET, Westerfield KL. Management of hypertriglyceridemia: common questions and answers. *Am Fam Physician.* 2020;102(6):347-54.
33. Virani SS, Morris PB, Agarwala A, Ballantyne CM, Birtcher KK, Kris-Etherton PM, et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78(9):960-993.
34. Thakur M, Sangha PS, Satti A, Shah PN. Cardiovascular risk reduction with Icosapent Ethyl: A systematic literature review. *Cureus.* 2020;12(10):e10942.
35. Elkhali I, Warden BA. Clinical considerations for the management of hypertriglyceridemia. *Am Fam Physician.* 2021;103(6):325-6.
36. González Santos P. The combinations of statins and fibrates: pharmacokinetic and clinical implications. *Clin Investig Arterioscler.* 2014;26 Suppl 1:7-11.
37. Brown WV, Gaudet D, Goldberg I, Hegele R. Roundtable on etiology of familial chylomicronemia syndrome. *J Clin Lipidol.* 2018;12(1):5-11.
38. Gallo A, Béliard S, D'Erasmus L, Bruckert E. Familial chylomicronemia syndrome (FCS): Recent data on diagnosis and treatment. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(11):63.

39. Nawaz H, Koutroumpakis E, Easler J, Slivka A, Whitcomb DC, Singh VP, et al. Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(10):1497-503.
40. Murphy MJ, Sheng X, MacDonald TM, Wei L. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *JAMA Intern Med*. 2013;173(2):162-4.
41. 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*. 2017;15(11):879-87.
42. O'Dea LSL, MacDougall J, Alexander VJ, Digenio A, Hubbard B, Arca M, et al. Differentiating familial chylomicronemia syndrome from multifactorial severe hypertriglyceridemia by clinical profiles. *J Endocr Soc*. 2019;3(12):2397-410.
43. Stroes E, Moulin P, Parhofer KG, Rebours V, Löhr J-M, Aversa M. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler Suppl*. 2017;23:1-7.
44. Moulin P, Dufour R, Aversa M, Arca M, Cefalù AB, Noto D, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an «FCS score». *Atherosclerosis*. 2018;275:265-72.
45. Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. Chylomicronemia: Differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. *Atherosclerosis*. 2019;283:137-42.
46. Muñoz-Grijalvo O, Diaz-Diaz JL. Familial chylomicronemia and multifactorial chylomicronemia. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33 Suppl 2:56-62.
47. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronemia--current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(6):352-62.
48. Hegele RA, Berberich AJ, Ban MR, Wang J, Digenio A, Alexander VJ, et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia. *J Clin Lipidol*. 2018;12(4):920-927.e4.
49. Hegele RA, Ban MR, Cao H, McIntyre AD, Robinson JF, Wang J. Targeted next-generation sequencing in monogenic dyslipidemias. *Curr Opin Lipidol*. 2015;26(2):103-13.
50. Hegele RA, Borén J, Ginsberg HN, Arca M, Aversa M, Binder CJ, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(1):50-67.
51. Dron JS, Hegele RA. Genetics of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol*. 2020;11:455.
52. Burnett JR, Hooper AJ, Hegele RA. Familial Lipoprotein Lipase Deficiency. 1999 Oct 12 [Updated 2017 Jun 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2019.

53. Gotoda T, Shirai K, Ohta T, Kobayashi J, Yokoyama S, Oikawa S, et al. Diagnosis and management of type I and type V hyperlipoproteinemia. *J Atheroscler Thromb.* 2012;19(1):1-12.
54. Nordestgaard BG, Freiberg JJ. Clinical relevance of non-fasting and postprandial hypertriglyceridemia and remnant cholesterol. *Curr Vasc Pharmacol.* 2011;9(3):281-6.
55. Mendivil CO, Sierra ID. Realización de dietas. En: Mendivil CO, Sierra ID (editores). *Hacia el manejo práctico de la diabetes mellitus tipo 2.* Bogotá: Kimpres; 2009. p. 83-90.
56. Malloy M, Kane J. Disorders of lipoprotein metabolism. En: Gardner DG, Shoback DM (editores). *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology.* 10.ª edición. Nueva York: McGraw-Hill Education; 2017. p. 705-730.
57. Connor WE, DeFrancesco CA, Connor SL. N-3 fatty acids from fish oil. Effects on plasma lipoproteins and hypertriglyceridemic patients. *Ann N Y Acad Sci.* 1993;683:16-34.
58. Elmadfa I, Kornsteiner M. Fats and fatty acid requirements for adults. *Ann Nutr Metab.* 2009;55(1-3):56-75.
59. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Averna M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):655-66.
60. Santos FL, Esteves SS, da Costa Pereira A, Yancy WS, Nunes JPL. Systematic review and meta-analysis of clinical trials of the effects of low carbohydrate diets on cardiovascular risk factors. *Obes Rev.* 2012;13(11):1048-66.
61. Schönfeld P, Wojtczak L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. *J Lipid Res.* 2016;57(6):943-54.
62. Ahmad Z, Wilson DP. Familial chylomicronemia syndrome and response to medium-chain triglyceride therapy in an infant with novel mutations in GPIIIBP1. *J Clin Lipidol.* 2014;8(6):635-9.
63. Helk O, Schreiber R, Widhalm K. Effects of two therapeutic dietary regimens on primary chylomicronemia in paediatric age: a retrospective data analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(10):1127-31.
64. Hannon BA, Thompson SV, Edwards CG, Skinner SK, Niemi GM, Burd NA, et al. Dietary fiber is independently related to blood triglycerides among adults with overweight and obesity. *Curr Dev Nutr.* 2018;3(2):nzy094.
65. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Rimm E, Colditz GA, Rosner BA, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med.* 1997;337(21):1491-9.

66. Quiroga-Padilla PJ, Gaete PV, Mendivil CO. Quilomicronemia familiar. *Med B Aires*. 2020;80(4):348-58.
67. Williams L, McNeal K, Wilson DP. The role of fat soluble vitamins in clinical lipidology. *Clin Med Rev Case Rep*. 2017;4:187.
68. Rhodes KS, Williams L, Alexander L, Karmally W, Welstead LA, Sutton L. Familial chylomicronemia syndrome (FCS): Medical nutrition therapy guidelines for patients and healthcare providers. *Atheroscler Suppl*. 2018;32:135.
69. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L, et al. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *J Clin Lipidol*. 2018;12(4):908-19.
70. Institute of Medicine. Panel on Dietary Reference Intakes for Electrolytes and Water. *Dietary Reference Intakes: Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate*. Washington, D.C., United States: National Academies Press; 2004.
71. Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res*. 1982;23(1):97-104.
72. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand*. 1988;223(5):405-18.
73. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet*. 1996;347(9005):849-53.
74. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;308(8):804-11.
75. Wägner AM, Pérez A, Calvo F, Bonet R, Castellví A, Ordóñez J. Apolipoprotein(B) identifies dyslipidemic phenotypes associated with cardiovascular risk in normocholesterolemic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22(5):812-7.
76. Feingold KR. Triglyceride Lowering Drugs. 2021. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al (editors). *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
77. Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, Shapiro MD. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Endocr Rev*. 2019;40(2):537-57.
78. Hussain A, Ballantyne CM, Saeed A, Virani SS. Triglycerides and ASCVD risk reduction: recent insights and future directions. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(7):25.

79. Feingold KR. Cholesterol Lowering Drugs. 2021. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al (editors). Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.
80. Bhatnagar D, Durrington PN, Mackness MI, Arrol S, Winocour PH, Prais H. Effects of treatment of hypertriglyceridaemia with gemfibrozil on serum lipoproteins and the transfer of cholesteryl ester from high density lipoproteins to low density lipoproteins. *Atherosclerosis*. 1992;92(1):49-57.
81. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in coronary drug project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8(6):1245-55.
82. Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Cantin B, Bernard PM, Dagenais GR, et al. Apo-lipoprotein A-I and B levels and the risk of ischemic heart disease during a five-year follow-up of men in the Québec cardiovascular study. *Circulation*. 1996;94(3):273-8.
83. FDA. AbbVie Inc., et al. Withdrawal of approval of indications related to the coadministration with statins in applications for niacin extended-release tablets and fenofibric acid delayed-release capsules. *Federal Register*. 2016;81(74):22612-3.
84. Chaudhry R, Viljoen A, Wierzbicki AS. Pharmacological treatment options for severe hypertriglyceridemia and familial chylomicronemia syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(6):589-98.
85. 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;380(1):11-22.
86. Orringer CE. Icosapent ethyl: Where will it fit into guideline-based medical therapy for high risk atherosclerotic cardiovascular disease? *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(3):151-7.
87. Parhofer KG. New approaches to address dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol*. 2017;28(6):452-7.
88. Visser ME, Witztum JL, Stroes ESG, Kastelein JJP. Antisense oligonucleotides for the treatment of dyslipidaemia. *Eur Heart J*. 2012;33(12):1451-8.
89. Graham MJ, Lee RG, Bell TA, Fu W, Mullick AE, Alexander VJ, et al. Antisense oligonucleotide inhibition of apolipoprotein C-III reduces plasma triglycerides in rodents, nonhuman primates, and humans. *Circ Res*. 2013;112(11):1479-90.
90. Yao Z, Wang Y. Apolipoprotein C-III and hepatic triglyceride-rich lipoprotein production. *Curr Opin Lipidol*. 2012;23(3):206-12.

91. Gaudet D, Brisson D, Tremblay K, Alexander VJ, Singleton W, Hughes SG, et al. Targeting APOC3 in the familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2200-6.
92. Warden BA, Duell PB. Volanesorsen for treatment of patients with familial chylomicronemia syndrome. *Drugs Today (Barc)*. 2018;54(12):721-35.
93. Paik J, Duggan S. Volanesorsen: First Global Approval. *Drugs*. 2019;79(12):1349-54.
94. Witztum JL, Gaudet D, Freedman SD, Alexander VJ, Digenio A, Williams KR, et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N Engl J Med*. 2019;381(6):531-42.
95. D'Erasmus L, Gallo A, Di Costanzo A, Bruckert E, Arca M. Evaluation of efficacy and safety of antisense inhibition of apolipoprotein C-III with volanesorsen in patients with severe hypertriglyceridemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(14):1675-84.
96. Xu M, Song J. Targeted therapy in cardiovascular disease: a precision therapy era. *Front Pharmacol*. 2021;12:623674.
97. Arca M, Hsieh A, Soran H, Rosenblit P, O'Dea L, Stevenson M. The effect of volanesorsen treatment on the burden associated with familial chylomicronemia syndrome: the results of the ReFOCUS study. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(7):537-46.
98. Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, Ahmad Z, Crowson C, Witztum JL. The burden of familial chylomicronemia syndrome: interim results from the IN-FOCUS study. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2017;15(5):415-23.
99. Markham A. Evinacumab: First Approval. *Drugs*. 2021;81(9):1101-5.
100. Nurmohamed NS, Dallinga-Thie GM, Stroes ESG. Targeting apoC-III and ANGPTL3 in the treatment of hypertriglyceridemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2020;18(6):355-61.
101. Gaudet D, Karwatowska-Prokopczuk E, Baum SJ, Hurh E, Kingsbury J, Bartlett VJ, 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*. 2020;41(40):3936-45.
102. Brahm AJ, Hegele RA. Lomitapide for the treatment of hypertriglyceridemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(12):1457-63.
103. Cuchel M, Blom DJ, Aversa MR. Clinical experience of lomitapide therapy in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia. *Atheroscler Suppl*. 2014;15(2):33-45.
104. Joury A, Alshehri M, Mahendra A, Anteet M, Yousef MA, Khan AM. Therapeutic approaches in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A literature review of available therapies and case series. *J Clin Apheresis*. 2020;35(2):131-7.

105. Tan SYT, Teh SP, Kaushik M, Yong TT, Durai S, Tien CJ-C, et al. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis in pregnancy: case review on the role of therapeutic plasma exchange. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2021;2021:21-0017.
106. Ewald N, Kloer H-U. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. *Clin Res Cardiol Suppl.* 2012;7(Suppl 1):31-5.
107. Schwartz J, Padmanabhan A, Aqui N, Balogun RA, Connelly-Smith L, Delaney M, 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 Seventh Special Issue. *J Clin Apheresis.* 2016;31(3):149-62.
108. Costantini N, Mameli A, Marongiu F. Plasmapheresis for preventing complication of hypertriglyceridemia: A case report and review of literature. *Am J Ther.* 2016;23(1):e288-91.
109. Russi G. Severe dyslipidemia in pregnancy: The role of therapeutic apheresis. *Transfus Apher Sci.* 2015;53(3):283-7.
110. Basar R, Uzum AK, Canbaz B, Dogansen SC, Kalayoglu-Besisk S, Altay-Dadin S, et al. Therapeutic apheresis for severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287(5):839-43.
111. Shah AS, Wilson DP. Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. *J Clin Lipidol.* 2015;9(5 Suppl):S20-28.
112. Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3093-102.
113. De La Torre A, Hamilton L, Wilson DP. A Clinical Approach to Aggressive Treatment of Children with Severe Hypertriglyceridemia. 2020. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al (editors). *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
114. Coronado Arroyo JC, Concepción Zavaleta MJ, García Villasante EJ, Kcomt Lam M, Concepción Urteaga LA, Zavaleta Gutiérrez FE. Familial Chylomicronemia Syndrome-Induced Acute Necrotizing Pancreatitis during Pregnancy. *Rev Bras Ginecol E Obstet.* 2021;43(3):220-4.
115. Gupta N, Ahmed S, Shaffer L, Cavens P, Blankstein J. Severe hypertriglyceridemia induced pancreatitis in pregnancy. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2014;2014:485493.
116. Lin M-H, Tian X-H, Hao X-L, Fei H, Yin J-L, Yan D-D, et al. Management of a pregnant patient with chylomicronemia from a novel mutation in GPIHBP1: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020;20(1):272.

117. Chyzhyk V, Kozmic S, Brown AS, Hudgins LC, Starc TJ, Davila AD, et al. Extreme hypertriglyceridemia: Genetic diversity, pancreatitis, pregnancy, and prevalence. *J Clin Lipidol.* 2019;13(1):89-99.
118. Goldberg AS, Hegele RA. Severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2589-96.



Una publicación de:

**Asociación Colombiana
de Endocrinología,
Diabetes y Metabolismo**
————— *Fundada en 1950*



**Recomendaciones elaboradas con el apoyo
financiero de PTC Therapeutics.
Estas reflejan las posiciones de los autores y
no de la compañía patrocinadora.**

ISBN: 978-958-5577-51-0



9 789585 577510