

Síndrome de quilomicronemia: aspectos genéticos y revisión de la literatura

Ricardo Fuentes U., Rosa Pardo V.

Sección Genética, Departamento de Medicina, HCUCH

SUMMARY Chylomicronemia syndrome is a metabolic condition characterized by severe hypertriglyceridemia and fasting chylomicronemia, secondary to an alteration in the ability to metabolize triglycerides. It can respond to different etiologies, the most frequent being multifactorial. Familial chylomicronemia syndrome, on the other hand, represents an infrequent cause of chylomicronemia syndrome, showing an autosomal recessive inheritance pattern. It's caused by pathogenic variants in genes related to chylomicron's metabolism, mainly LPL1 gene. One of the main associated risks is the occurrence of acute pancreatitis, which can also have a recurrent course. The primary therapy goal in patients with this condition is prevention of pancreatitis and related comorbidities. The treatment basis consists in reduce chylomicron formation by restriction of dietary fat, in association with physical activity and pharmacologic therapy. It is important to distinguish the etiology of chylomicronemia syndrome since it has repercussions in terms of response to treatment, complications, and recurrence risk.

Fecha recepción: agosto 2021 | Fecha aceptación: octubre 2021

INTRODUCCIÓN

La hipertrigliceridemia es un hallazgo frecuente en la práctica clínica, afectando al 35.8% de la población chilena mayor de 20 años, según datos aportados por la encuesta nacional de salud 2016-2017⁽¹⁾. Se define como la elevación de los triglicéridos (TG) plasmáticos por sobre 150 mg/dL⁽²⁻⁴⁾. Según las pautas establecidas por la Endocrine Society, puede clasificarse en leve a moderada cuando los valores oscilan entre 150 y 999 mg/dL, mientras que el término de hipertrigliceridemia severa se reserva para niveles mayores a 1000 mg/dL⁽⁵⁾ (Tabla 1). En Estados Unidos alrededor del 1,7% de la

Tabla 1. Clasificación de la hipertrigliceridemia propuesta por la Endocrine Society, 2010⁽⁵⁾

Clasificación	Valor (mg/dL)	Valor (mmol/L)
Normal	<150	<1.7
Hipertrigliceridemia leve	150-199	1.7 - 2.3
Hipertrigliceridemia moderada	200-999	2.3 - 11.2
Hipertrigliceridemia severa	1000-1999	11.2- 22.4
Hipertrigliceridemia muy severa	≥2000mg/dL	≥22.4

población adulta presenta TG entre 500 y 2000 mg/dL⁽⁷⁾. Un estudio realizado en población general de Copenhague estimó la frecuencia de TG>885 mg/dL en el 0,03% de las mujeres y 0,14% de los hombres⁽⁷⁾. Es importante conocer estos valores, ya que cuando los niveles de TG superan los 500-700 mg/dL, los mecanismos de aclaramiento se saturan⁽⁸⁾, dando lugar a quilomicronemia (en especial cuando los TG sobrepasan los 1000 mg/dl)^(7,8), término que hace referencia a la presencia de quilomicrones en el plasma después de un periodo de 12 a 14 horas de ayuno⁽⁴⁾. Esto considerando que en condiciones normales, los quilomicrones son depurados de la sangre entre 3 a 4 horas tras la ingesta de alimentos^(4,9).

La cuantificación de quilomicrones en el plasma requiere la determinación de ApoB-48, lo cual no se suele realizar en el ámbito clínico^(7,10), por lo que con fines prácticos, se asume la presencia de quilomicronemia ante TG plasmáticos superiores a 1000 mg/dL⁽⁷⁾.

METABOLISMO NORMAL DE LOS TRIGLICÉRIDOS

Los TG son lípidos constituidos por 3 cadenas de ácidos grasos y un esqueleto de glicerol⁽¹¹⁾. Se almacenan en el tejido adiposo y son transportados en la sangre contenidos en lipoproteínas, principalmente lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones⁽¹¹⁾. Las VLDL se componen en un 30-70% por TG⁽²⁾ y su principal apolipoproteína es la apolipoproteína B-100 (ApoB100), la cual está ausente en los quilomicrones⁽¹²⁾.

Los quilomicrones, por su parte, son macromoléculas compuestas en un 90-95% de TG y en menor proporción (1-4%) por ésteres de colesterol^(4,13). Están cubiertos por una envoltura de fosfolípidos que contiene varias apolipoproteínas, entre ellas apolipoproteína B-48 (ApoB-48) que es específica de ellos⁽⁴⁾.

Los TG circulantes pueden tener su origen en la dieta, siendo absorbidos por los enterocitos quienes los ensamblan en quilomicrones^(3,14) y liberan hacia la circulación linfática, alcanzando el torrente sanguíneo a nivel del conducto torácico⁽¹⁴⁾ o pueden ser sintetizados de novo en el hígado, el cual los secreta asociados a VLDL^(4,8). Independientemente del origen, los TG son eliminados de la circulación por la acción de la lipoproteína-lipasa (LPL), enzima ubicada en la superficie endotelial del tejido adiposo y muscular principalmente, donde es sintetizada^(6,8,15). Su función es catalizar la lipólisis de los TG contenidos en los quilomicrones y VLDL, dejando disponibles los ácidos grasos para su captación tisular, donde se almacenarán o serán ocupados como fuente de energía^(3,16).

CAUSAS DE SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA

Las condiciones capaces de elevar los TG plasmáticos a niveles lo suficientemente altos para que se observe quilomicronemia, se pueden clasificar en 3 grandes grupos: multifactorial, familiar y otras causas infrecuentes.

Síndrome de quilomicronemia multifactorial

La mayoría de los casos de síndromes de quilomicronemia son multifactoriales (SQM)^(7,10,17) y resultan del efecto aditivo de predisposición genética mas factores ambientales y/o biológicos (también llamados factores agravantes), que en conjunto condicionan la elevación de los TG plasmáticos⁽⁷⁾.

Su prevalencia a nivel mundial se estima en 1 en 600-1000 habitantes^(4,9,16), tiende a agruparse en familias⁽⁸⁾ y se manifiesta durante la edad adulta media o tardía^(8,9). Cabe destacar que, si bien este modelo explica la mayor parte de los casos de síndrome de quilomicronemia (SQ), el fenotipo más comúnmente asociado es el de hipertri-

gliceridemia leve a moderada⁽⁸⁾, con aumento de otras lipoproteínas ricas en TG de origen hepático (hiperlipidemia combinada e hipertrigliceridemia mixta⁽⁶⁾) y niveles reducidos de colesterol HDL⁽⁴⁾.

Existen dos tipos principales de factores genéticos que aumentan el riesgo de desarrollar SQM⁽¹⁴⁾: el primero de ellos es la presencia de variantes heterocigotas en uno de los 5 genes canónicos implicados en el metabolismo de los TG^(13,14) y el segundo, corresponde a una alta carga de variantes comunes en genes asociados al metabolismo de TG⁽⁴⁾, cada uno de ellos con un pequeño efecto sobre el resultado final. A la fecha, han sido identificados más de 30 de estos genes^(7,8,10).

Por otra parte, los factores agravantes para SQM más importantes incluyen diabetes mal controlada, sobrepeso/obesidad, embarazo, hipotiroidismo, consumo de alcohol y ciertos medicamentos^(5,7,8). En la Tabla 2 se proporciona un listado con los principales factores agravantes a considerar al momento de la evaluación de un paciente con SQ.

Síndrome de quilomicronemia familiar

Previamente conocido como hiperlipoproteinemia tipo 1⁽¹⁶⁾, el síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) es un trastorno autosómico recesivo infrecuente, con una prevalencia estimada de 1-2 en 1.000.000 de habitantes a nivel mundial^(4,7,8,18-21). Si bien se presenta en todas las etnias, se observa mayor prevalencia en regiones como Quebec, evento asociado a un efecto de gen fundador^(14,20). Se estima que el SQF sería el responsable del 1-3% de los casos de SQ^(17,18). Si bien sus manifestaciones suelen estar presentes desde infancia o adolescencia^(4-6,21), debido al desconocimiento general de esta patología, su diagnóstico suele retrasarse hasta la edad adulta^(5,17), consultando en promedio 5 especialistas previamente a su confirmación⁽⁵⁾.

Tabla 2. Factores agravantes en síndrome de quilomicronemia multifactorial

Tipo de Factor	Factor específico
Factores ambientales	Consumo de alcohol ^(7,8,20,22)
	Dieta rica en grasas ⁽¹⁹⁾
Condiciones clínicas	Diabetes ^(5,7,8,20,22)
	Resistencia a la insulina ⁽²²⁾
	Síndrome metabólico ⁽²²⁾
	Obesidad ^(5,8,22)
	Enfermedad renal crónica ^(7,8,22)
	Síndrome nefrótico ^(6,7,19)
	Embarazo ^(6,7,19)
Hipotiroidismo ^(7,8,20,22)	
Medicamentos	Betabloqueadores ^(5,7,22)
	Tiazidas ⁽¹⁹⁾
	Estrógenos ^(5,7,8,22)
	Corticoides ^(6,19)
	Inhibidores de la proteasa ^(7,8,22)
	Antipsicóticos/antidepresivos ^(8,22)
	Inmunosupresores ⁽⁷⁾
	Retinoides ^(7,8,22)
Propofol ^(6,7)	

Entre el 80-95% de los pacientes con SQF tiene mutaciones bialélicas de pérdida de función en el gen *LPL*^(5,16,17,19,22), el cual codifica para la lipoprotein-lipasa. El 5-20% restante responde a mutaciones bialélicas en los genes *APOC2*, *GPIHBP1*, *APOA5* y *LMFI*^(4,5,7-10,14-17,19,21-24). Su frecuencia y funciones se detallan en la Tabla 3. Estos genes están involucrados en los procesos de maduración, transporte y plegamiento de la LPL. Las características clínicas y bioquímicas son en gran medida similares, independiente de la etiología genética^(15,23) y se caracterizan por TG elevados, colesterol total levemente elevado (que se explicaría por el colesterol contenido en los quilomicrones⁽²³⁾) y valores normales de LDL, HDL, y VLDL⁽²³⁾, debido al bloqueo lipolítico severo que compromete la conversión de partículas grandes

Tabla 3. Genes responsables de síndrome de quilomicronemia familiar (adaptado de Brahm et al)⁽⁴⁾

Gen	Función del producto génico	% de FCS
LPL	Hidrólisis de TG	95%
APOC2	Cofactor de LPL	2%
GPIHBP1	Transporte de LPL hacia superficie endotelial	2%
APOA5	Aumenta la actividad de la LPL	0,6%
LMF1	Plegamiento de la LPL	0,4%

portadoras de TG en lipoproteínas mas pequeñas⁽¹⁴⁾. Esto también explica, como se discutirá mas adelante, que pacientes con SQF tengan niveles bajos de apoB100.

A diferencia de la forma multifactorial en el SQF, los factores ambientales aumentan la magnitud de la hipertrigliceridemia/quilomicronemia, pero no son necesarios para la expresión del fenotipo⁽¹³⁾.

Si bien se han propuesto algoritmos diagnósticos, estos aun no están unificados ni validados. En general, los criterios diagnósticos requieren historia de pancreatitis y niveles de TG que califiquen para hipertrigliceridemia severa. De cualquier manera, el *gold standart* actual es la identificación de variantes patogénicas bialélicas en los genes previamente mencionados a través de técnicas de secuenciación⁽¹⁷⁾.

En la Figura 1 se detalla el sistema de puntaje propuesto por Moulin *et al*, cuyo objetivo es distinguir los casos de SQF versus SQM, basándose en 8 elementos biológicos y clínicos. Su sensibilidad estimada es del 88% (IC:95%) y especificidad global de 85% (IC:95%). Dicho sistema tiene como objetivo facilitar el diagnóstico de SQF en regiones donde las pruebas genéticas no están disponibles o no se dispone de los recursos para realizarlas⁽¹³⁾.

Figura 1. Score diagnóstico para el síndrome de quilomicronemia familiar. (Adaptado de Moulin et al, 2018)⁽¹³⁾

Pacientes en contexto no agudo	Puntaje
Hipertrigliceridemia en ayuna > 885 mg/dL en 3 análisis consecutivos	+5
• Hipertrigliceridemia en ayunas > 1750 mg/dL al menos una vez	+1
Historia de trigliceridemia previa < 175 mg/dL:	-5
Ausencia de factores secundarios (con excepción de embarazo y uso de etinilestradiol)	+2
Historia de pancreatitis	+1
Dolor abdominal recurrente e inexplicado	+1
Ausencia de historia familiar de hiperlipidemia combinada	+1
Ausencia de respuesta (disminución <20% de TG) al tratamiento hipolipemiente	+1
Edad de inicio:	
• <40 años	+1
• <20 años	+2
• <10 años	+3



FCS score:
≥10: FCS muy probable
≤9: FCS poco probable
≤8: FCS muy poco probable

Otras causas infrecuentes de síndrome de quilomicronemia son:

- 1. Autoinmune:** Recientemente, Beigneux *et al*⁽²⁵⁾ reportaron 6 casos de pacientes con SQ secundarios a la presencia de anticuerpos contra la proteína 1 de unión a lipoproteína de alta densidad anclada a glucosilfosfatidilinositol, cuya función es transportar a la LPL hacia el lumen endotelial. Se estima que esta causa explicaría aproximadamente el 3% de los pacientes con aparente SQF, en quienes el análisis genético de los principales genes involucrados resulta negativo⁽¹⁷⁾.
- 2. Lipodistrofia familiar parcial:** Bajo este término se agrupa la lipodistrofia familiar parcial tipo 1 (o Köbberling) y 2 (o Dunningan). Ambos se presentan como diabetes resistente a la insulina, hipertrigliceridemia severa y en ocasiones, como hipertensión y esteatohepatitis no alcohólica, similar al síndrome metabólico. El tipo Dunningan es secundario a variantes patogénicas del gen *LMNA*, mientras que el defecto que subyace al tipo Köbberling aún se desconoce⁽³⁾, pero se cree que puede ser poligénico⁽⁷⁾. Clínicamente se describe la presencia de un “nivel” en los glúteos que delimita una región, bajo la cual existe escasa grasa subcutánea. Dicho hallazgo es muy sugerente de este diagnóstico⁽⁷⁾, lo que reafirma la importancia de un examen físico completo en pacientes con SQ.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

En general, las manifestaciones clínicas del SQ son heterogéneas e inespecíficas y en raras ocasiones permiten distinguir la etiología por sí solas. Dentro de las características clínicas destaca la presencia de xantomas eruptivos en tronco, glúteos y superficies extensoras de extremidades (principalmente cuando los TG superan los 2000 mg/dL⁽⁵⁾), los cuales representan

una respuesta inflamatoria al depósito de lípidos y se observan como pápulas amarillentas solevantadas rodeadas por un halo eritematoso⁽⁴⁾. Otros hallazgos incluyen hepatoesplenomegalia, náuseas, vómitos, dolor abdominal recurrente y lipemia retinalis^(7,8,16,17,21,22).

La relevancia clínica de este síndrome radica en sus complicaciones, en especial la pancreatitis aguda (PA), que es su principal morbilidad^(15,17). El riesgo de PA es especialmente alto cuando los valores de TG plasmáticos superan los 1000 mg/dL^(3,15,24). Se estima que 1.3 a 3.8% de las PA son causadas por hipertrigliceridemia severa⁽⁷⁾.

Si bien, tanto en SQF como en el SQM se pueden observar valores similares de TG, el riesgo de pancreatitis es menor en pacientes con SQM (10-20% durante toda la vida⁽¹⁴⁾) en comparación con SQF^(9,14,16), en quienes la tasa de pancreatitis oscila entre el 50 y 80%⁽²⁰⁾. Así mismo, los pacientes con SQF tienen mayor riesgo de pancreatitis múltiple, dolor abdominal y pancreatitis crónica^(7,9,16). Esto es especialmente importante, si consideramos que la mortalidad por pancreatitis no complicada puede alcanzar el 5-6%^(4,5,7,9) y en caso de necrosis, absceso o falla multiorgánica, puede elevarse hasta 30%^(4,5).

Se estima que el riesgo de desarrollar PA con TG >1000 mg/dL es de aproximadamente un 5% y en caso de ser >2000 mg/dL, de un 10-20%⁽²⁸⁾. En este contexto, es prudente sospechar síndrome de quilomicronemia en pacientes con pancreatitis aguda y TG >1000 mg/dL, especialmente si se presenta de forma recurrente. Además, en caso de ser pacientes jóvenes y sin factores agravantes evidentes, se debe considerar un posible origen monogénico.

La PA causada por hipertrigliceridemia se ha asociado a peor pronóstico y mayor tasa de mortalidad en

comparación con las de otra etiología^(6,15,16) También se ha asociado a un mayor riesgo de esteatohepatitis no alcohólica y aterosclerosis⁽⁸⁾, la cual no sería consecuencia de la quilomicronemia por sí sola, ya que los quilomicrones son demasiado grandes para penetrar la íntima^(6,7), sino que sería secundaria al aumento de las lipoproteínas remanentes⁽¹⁷⁾, especialmente en las formas multifactoriales, las cuales se asocian a un mayor riesgo cardiovascular⁽⁴⁾.

Cabe destacar que en los pacientes con SQF se ha reportado una disminución en la calidad de vida, secundaria a la ansiedad relacionada con las eventuales complicaciones y las restricciones dietéticas^(8,14,16). Además, se han informado mayores tasas de síntomas neuropsiquiátricos, incluyendo depresión, demencia, irritabilidad, confusión, alteraciones de la memoria^(7,14,22) y deterioro de las interacciones sociales^(5,22) (Tabla 4).

Tabla 4. Frecuencia de manifestaciones clínicas en síndrome de quilomicronemia

Manifestación	Frecuencia (%)
Pancreatitis	10-80% ^(8,20)
Dolor abdominal	26-63% ^(8,15,24)
Pancreatitis múltiple	17-50% ^(8,30)
Lipemia retinalis	21.2-36% ^(15,16)
Xantomas eruptivos	12-23% ^(8,24)

DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico de quilomicronemia son relevantes la anamnesis, examen físico, estudios de laboratorio y análisis genéticos. A continuación, se detallan aspectos específicos en cada uno de ellos.

Evaluación clínica

La evaluación clínica debe ir dirigida a buscar los signos clínicos previamente mencionados, así como el antecedente de exposición a factores agravantes o hallazgos sugerentes de hipotiroidismo, diabetes u otras condiciones asociadas a hipertrigliceridemia⁽⁴⁾, ya que en caso de estar presentes, orienta hacia un origen multifactorial, el cual tiende a responder mejor a la terapia farmacológica habitual.

La edad de inicio también debe ser un factor importante a considerar, ya que como se mencionó anteriormente, aquellos con SQF suelen manifestar alteraciones clínicas y de laboratorio durante la infancia o adolescencia, mientras que el SQM ocurre típicamente en pacientes adultos con sobrepeso, síndrome metabólico o algún otro factor secundario⁽¹³⁾.

Por otro lado, se deben recopilar antecedentes familiares de hipertrigliceridemia y pancreatitis aguda, ya que en el SQM suele observarse agregación familiar⁽⁷⁾. En caso de SQF, al seguir un patrón de herencia autosómico recesivo, los casos suelen ser aislados dentro de una familia y se debe tener una alta sospecha de ellos, ante historia de consanguinidad o hermanos afectados.

Perfil lipídico

El perfil lipídico suele ser el primer acercamiento diagnóstico en los pacientes con SQ; sin embargo, no permite distinguir sus diferentes etiologías. Una razón de TG totales versus colesterol total (TG/TC) mayor a 5 es sugerente de altos niveles de quilomicrones y VLDL, lo que a su vez puede orientar a un posible SQF.

Niveles de apolipoproteína B 100 (ApoB)

Se ha observado que pacientes con SQF tienen bajos niveles de ApoB100, lo que permite diferenciarlos de aquellos con hiperlipidemia combinada, en quienes además se observan tanto los TG como el colesterol LDL elevados. En general, los pacientes con SQF tienen niveles de ApoB menores a 100 mg/dL, en contraste con aquellos con hiperlipidemia familiar que suelen superar los 120 mg/dL⁽²⁰⁾.

Actividad enzimática de la LPL

Previamente a la masificación de las técnicas de diagnóstico molecular, las pruebas funcionales eran el método tradicional para diagnosticar SQ secundario a una actividad reducida de la LPL. Esta prueba consiste en evaluar la actividad de la LPL plasmática tras la exposición a heparina. En la actualidad, este ensayo no está disponible con fines clínicos en el país y la interpretación de sus resultados puede ser difícil debido a la alta variabilidad entre laboratorios^(7,14).

Electroforesis de proteínas y ultracentrifugación

Estos métodos permiten distinguir el SQF del SQM, ya que el suero de los pacientes con SQM es rico tanto en VLDL como en quilomicrones, mientras que en el de los pacientes con SMF predominan los quilomicrones⁽⁹⁾; sin embargo, este método rara vez se encuentra disponible para su uso clínico y además los quilomicrones más grandes pueden no ser capaces de ingresar al gel, por lo que no se detectan de manera consistente^(6,14).

Estudio genético molecular

El estudio molecular basado en técnicas de secuenciación se considera el *gold standart* para el diagnóstico de SQF^(4,19). Se recomienda la secuenciación completa del gen *LPL* y los otros 4 genes adicionales asociados a SQF⁽¹⁹⁾ para determinar con precisión la base del trastorno metabólico. Un diagnóstico molecular certero es importante para orientar sobre el fenotipo esperado, identificar de forma temprana otros miembros de la familia que pueden ser candidatos a presentar SQ, así como para estimar el riesgo de recurrencia.

TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico de los pacientes con SQ debe ir dirigido a intervenir sobre los factores agravantes que puedan presentar, así como una dieta con alta restricción en el consumo de grasas en asociación con medicamentos hipolipemiantes. El principal objetivo es mantener niveles de triglicéridos bajo los 885-1000 mg/dl^(16,25) y con ello disminuir el riesgo de pancreatitis aguda^(14,24).

Tratamiento no farmacológico

El manejo dietético es uno de los pilares fundamentales en el abordaje de pacientes con SQ, especialmente en el caso de SQF, ya que suelen responder mal a los tratamientos farmacológicos habituales^(4,8,9,21,22). Las medidas incluyen restricción de la ingesta de grasas a menos del 5-15% de las calorías totales diarias, lo que corresponde a aproximadamente 10-30 gr/día o menos^(5,7-9,16,19,21,22,24), consumo que debe distribuirse a lo largo del día para evitar un aumento agudo en los niveles de TG. Debido a esto, la adherencia al tratamiento es un desafío y en general, no se logra de manera consistente^(16,19,21,22),

ya que suele generar gran impacto emocional y limita las actividades sociales⁽⁵⁾. En los pacientes con SQM, se puede plantear flexibilizar la dieta cuando los valores de TG sean menores de 1000 mg/dL⁽⁸⁾, con el objetivo de mejorar la adherencia a largo plazo, lo que ha sido asociado a reducción de las manifestaciones del SQ (hepatoesplenomegalia, dolor abdominal, xantomas y el riesgo de pancreatitis⁽¹⁹⁾).

Por otro lado, es importante asegurar una ingesta adecuada de vitaminas liposolubles y ácidos grasos esenciales, los cuales deben representar el 2 a 4% de las calorías diarias⁽²⁵⁾. Considerando que la ingesta de grasas recomendada para cada individuo varía según la edad y sus necesidades calóricas⁽²⁵⁾, el régimen debe realizarse bajo la supervisión de un profesional familiarizado con este tipo de trastornos⁽²²⁾.

En caso de pacientes embarazadas con SQF, la dieta debe ser aún más restrictiva debido al agravamiento de la hipertrigliceridemia propio del embarazo, en donde los niveles de TG pueden aumentar 2 a 4 veces⁽²²⁾, en especial durante el segundo y tercer trimestre^(19,22), pudiendo llegar a requerir nutrición parenteral⁽⁵⁾.

Pacientes con sobrepeso u obesidad se benefician de medidas de reducción de peso⁽³⁾ y de una dieta alta en fibra y baja en carbohidratos refinados, en especial aquellos que sean diabéticos. Además se ha demostrado que un periodo de 30 a 60 minutos de ejercicio aeróbico diario intermitente o de fuerza leve es eficaz en reducir los triglicéridos plasmáticos y las VLDL⁽³⁾.

Manejo factores agravantes

Tanto en el SQM como SQF es importante identificar e intervenir sobre los distintos factores agravantes que pueda presentar cada paciente. Esto incluye un control glicémico adecuado en caso de diabetes, derivar a equipo de salud mental

a pacientes que consuman alcohol en exceso y reemplazar o disminuir la dosis de medicamentos que aumenten los TG.

Tratamiento farmacológico

Terapia farmacológica clásica:

La primera línea de tratamiento en pacientes con SQ e hipertrigliceridemia severa suelen ser los fibratos^(3,8,24), que pueden asociarse a preparaciones de Omega 3 o niacina en caso de respuesta inadecuada; sin embargo, como se mencionó previamente, los pacientes con SQF responden mal a estos medicamentos^(5,16) debido al deterioro intrínseco en el aclaramiento de los quilomicrones (lo cual a su vez debería ser motivo de sospecha de SQF⁽²²⁾).

Nuevos medicamentos:

- Volanesorsen: Es un oligonucleótido antisentido dirigido al ARN mensajero de la ApoC3, el cual disminuye el aclaramiento plasmático de lipoproteínas ricas en TG. En consecuencia, una reducción en sus niveles disminuiría los TG plasmáticos. Pacientes tratados con este medicamento han mostrado una disminución de 70-90% en los niveles de TG tras 3 meses de tratamiento^(5,8,16). Sus efectos adversos incluyen reacciones locales en el sitio de punción, hipersensibilidad, toxicidad renal y hepática y trombopenia^(5,8); sin embargo, su uso aún no ha sido aprobado por la FDA.
- Lomitapida: es un inhibidor de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos aprobada en Europa y América del Norte para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota, el que ha demostrado reducir los niveles de TG en un 60-70%⁽⁴⁾ en pacientes con SQF debido a mutaciones homocigotas en el gen *LPL*. Sus efectos adversos incluyen diarrea, náuseas y vómitos, y en general no son causa de suspensión de tratamiento, por lo que parece representar una opción de manejo para estos pacientes⁽⁴⁾.

- Evinacumab: anticuerpo monoclonal que bloquea la acción de ANGPTL3. Su uso se encuentra aprobado por la FDA en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota, en quienes ha demostrado reducir los TG en un 47%⁽⁵⁾; sin embargo, son necesarios más estudios que demuestren su eficacia en pacientes con SQ.

SEGUIMIENTO

El seguimiento de estos pacientes debe ser llevado a cabo por un equipo multidisciplinario que incluya tanto a profesionales de Atención Primaria como especialistas en Pediatría, Medicina Interna, Endocrinología, Nutrición/Nutriología, genetistas clínicos y psicólogos/psiquiatras, con el objetivo de brindar herramientas que ayuden a enfrentar los desafíos que implica vivir con un trastorno que requiere un estilo de vida diferente al de familiares y amigos⁽²⁵⁾.

Se deben realizar pruebas de laboratorio periódicas cada 3 a 6 meses^(14,22) con un seguimiento especialmente estrecho en aquellos pacientes con episodios recientes de pancreatitis⁽¹³⁾.

Dependiendo de las comorbilidades, los pacientes deben recibir un manejo adecuado de los factores agravantes de puedan presentar.

CONCLUSIÓN

El síndrome de quilomicronemia es un trastorno poco frecuente que se observa en pacientes con hipertrigliceridemia severa. Su importancia está dada por sus complicaciones, siendo la principal la pancreatitis aguda, la cual puede tener un curso recurrente y conducir a pancreatitis crónica. En general responde a un origen multifactorial, donde los factores agravantes juegan un rol fundamental y es importante identificarlos para poder intervenir sobre ellos. El SQF, por su parte, es una causa infrecuente de SQ y está dado por variantes patogénicas bialélicas en genes relacionados con el metabolismo de los triglicéridos. Se requiere un alto nivel de sospecha, ya que tiene repercusiones en cuanto a respuesta al tratamiento y comorbilidades asociadas que incluyen depresión, demencia e irritabilidad. El tratamiento se basa en una alta restricción de alimentos grasos en asociación con fármacos hipolipemiantes, incluidos fibratos, niacina y Omega 3. En general, el SQM suele responder bien a este tipo de intervenciones, mientras que en el SQF la respuesta es solo parcial. En este sentido, es importante que se sigan desarrollando nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a los defectos metabólicos específicos de estos pacientes, con el objetivo de disminuir la alta carga médica y psicosocial asociada a este diagnóstico.

REFERENCIAS

1. Departamento de Epidemiología, Ministerio de Salud de Chile, Encuesta nacional de salud, 2016-2017.
2. 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.
3. 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;97:2969–89.
4. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia—current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:352-62.
5. 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;97:2969-89.
6. Chait A, Eckel RH. The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial. *Ann Intern Med* 2019;170:626-34.
7. Goldberg RB, Chait A. A comprehensive update on the chylomicronemia syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:830-43.
8. Paquette M, Bernard S, Hegele RA, Baass A. Chylomicronemia: differences between familial chylomicronemia syndrome and multifactorial chylomicronemia. *Atherosclerosis* 2019;283:137-42.
9. Dron JS, Wang J, Cao H, McIntyre AD, Iacocca MA, Menard JR *et al.* Severe hypertriglyceridemia is primarily polygenic. *J Clin Lipidol* 2019;13:80-8.
10. Rygiel K. Hypertriglyceridemia - common causes, prevention and treatment strategies. *Curr Cardiol Rev* 2018;14:67-76.
11. Packard CJ, Boren J, Taskinen M-R. Causes and consequences of hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:252-67.
12. 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;41:111-8.
13. Moulin P, Dufour R, Averna M, Arca M, Cefalù AB, Noto D *et al.* Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an “FCS score.” *Atherosclerosis* 2018;275:265-72.
14. Dron JS, Hegele RA. Genetics of hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:455.
15. Blom DJ, O’Dea L, Digenio A, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Williams KR *et al.* Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *J Clin Lipidol* 2018;12:1234-43.
16. Baass A, Paquette M, Bernard S, Hegele RA. Familial chylomicronemia syndrome: an under-recognized cause of severe hypertriglyceridaemia. *J Intern Med* 2020;287:340-8.
17. Warden BA, Minnier J, Duell PB, Fazio S, Shapiro MD. Chylomicronemia syndrome: Familial or not? *J Clin Lipidol* 2020;14:201-6.

18. 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;2:655-66.
19. Chyzhyk V, Brown AS. Familial chylomicronemia syndrome: A rare but devastating autosomal recessive disorder characterized by refractory hypertriglyceridemia and recurrent pancreatitis. *Trends Cardiovasc Med* 2020;30:80-5.
20. Stroes E, Moulin P, Parhofer KG, Rebours V, Löhr J-M, Averna M. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler Suppl* 2017 Jan;23:1-7.
21. Gallo A, Béliard S, D'Erasmus L, Bruckert E. Familial chylomicronemia syndrome (fcs): recent data on diagnosis and treatment. *Curr Atheroscler Rep* 2020;22:63.
22. Ariza MJ, Rioja J, Ibarretxe D, Camacho A, Díaz-Díaz JL, Mangas A *et al.* Molecular basis of the familial chylomicronemia syndrome in patients from the National Dyslipidemia Registry of the Spanish Atherosclerosis Society. *J Clin Lipidol* 2018;12:1482-92.
23. Falko JM. Familial chylomicronemia syndrome: A clinical guide for endocrinologists. *Endocr Pract* 2018;24:756-63.
24. 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;12:898-907.
25. 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;12:920-7.
26. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *J Clin Lipidol* 2018;12:908-19.
27. Beigneux AP, Miyashita K, Ploug M, Blom DJ, Ai M, Linton MF *et al.* Autoantibodies against GPIHBP1 as a cause of hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2017;376:1647-58.
28. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:195-203.
29. Gryn SE, Hegele RA. Novel therapeutics in hypertriglyceridemia. *Curr Opin Lipidol* 2015;26:484-91.
30. 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;15:415-23.

CORRESPONDENCIA



Dr. Ricardo Fuentes Ubilla
 Servicio Genética Departamento de Medicina
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Dr. Carlos Lorca Tobar 999
 Independencia, Santiago
 E-mail: fuentesubilla@gmail.com
 Fono: 569 8256 6342