



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



REVISIÓN

Quilomicronemia multifactorial: claves para la detección de las formas severas



Ovidio Muñiz-Grijalvo^a, Agustín Blanco Echevarría^c,
María José Ariza Corbo^{b,*} y José Luis Díaz-Díaz^{id}^d

^a UCERV-UCAMI, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Departamento de Medicina y Dermatología, Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Centro de Investigaciones Médico Sanitarias (CIMES), Instituto de Investigación Biomédica de Málaga plataforma Bionand (IBIMA), Universidad de Málaga, España

^c Servicio de Medicina Interna, Instituto de Investigación Biomédica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^d Unidad de Lípidos y Riesgo Cardiovascular Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

Recibido el 25 de octubre de 2024; aceptado el 7 de noviembre de 2024

PALABRAS CLAVE

Hipertrigliceridemias graves;
Quilomicronemia Familiar;
Quilomicronemia multifactorial;
Enfermedad cardiovascular aterosclerótica;
Pancreatitis

KEYWORDS

Severe hypertriglyceridemias;
Familial chylomicronemia;

Resumen La quilomicronemia multifactorial asociada a múltiples comorbilidades, fármacos y hábitos de vida es con diferencia mucho más frecuente que la quilomicronemia familiar, enfermedad autosómica recesiva que puede considerarse como «enfermedad rara». Al igual que el resto de hipertrigliceridemias, las quilomicronemias podrían clasificarse en primarias o monogénicas y secundarias, en las que, sobre una base de predisposición poligénica, hay una exposición concomitante a múltiples factores desencadenantes. En esta breve revisión repasamos sus causas y manejo, así como las claves para su diagnóstico diferencial.

© 2024 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Multifactorial chylomicronemia: keys to detecting severe forms

Abstract Multifactorial chylomicronemia associated with multiple comorbidities, drugs and habits is much more common than familial chylomicronemia, an autosomal recessive disease that can be considered as “rare disease”. Like the rest of hypertriglyceridemias, chylomicronemias could be classified as primary or monogenic and secondary in which, on the basis of

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.luis.diaz.diaz@sergas.es (M.J. Ariza Corbo).

Multifactorial
chylomicronemia;
Atherosclerotic
cardiovascular
disease;
Pancreatitis

polygenic predisposition, there is concomitant exposure to multiple triggering factors. In this brief revision, we will review its causes and management as well as the keys to its differential diagnosis of the Multifactorial Chylomicronemia.

© 2024 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Arteriosclerosis. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

El SQM fue inicialmente descrito¹ en un grupo de pacientes con hipertrigliceridemia marcada acompañada de dolor abdominal, pancreatitis, xantomas eruptivos y trastornos mentales, que aparecía con el consumo de alcohol –incluso en pequeñas cantidades– y el mal control de la diabetes.

Prevalencia

El SQM es la causa más frecuente de HTG grave (quilomicronemia). Aunque su prevalencia real es desconocida, algunas estimaciones la tasan en 1/600 sujetos en población general². En población americana adulta del estudio NHANES (1999-2004)³, el porcentaje de sujetos con trigliceridemia > 1.000 mg/dL fue del 0,4%. Sin embargo, en el más reciente estudio Copenhague, y tomando como criterio de quilomicronemia definitiva una concentración plasmática de triglicéridos mayor de 10 mmol/L (880 mg/dL), mostró una prevalencia del 0,03% en mujeres y 0,14% en varones⁴.

Etiopatogenia

Desde un punto de vista patogénico, se requiere que, sobre una predisposición genética poligénica –una o más variantes– con bajo impacto sobre el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), actúen factores precipitantes no genéticos que incidan negativamente sobre el aclaramiento plasmático de tales lipoproteínas⁵; es decir, la presencia de una o varias variantes –comunes o raras– asociadas a exposición a factores secundarios medioambientales, determinaría un determinado fenotipo lipoproteico, en lo que podríamos denominar para esta y muchas otras situaciones interacción exoma-exposoma. El mecanismo precipitante más frecuente sería un exceso en la producción hepática de VLDL⁶ que saturaría una lipólisis ya de por sí comprometida^{7,8}. No todos los pacientes con predisposición genética para SQM, por tanto, lo desarrollarán. El estudio de segregación familiar ha permitido observar que los casos índices, a menudo diagnosticados previamente de hipertrigliceridemia familiar o hiperlipemia familiar combinada, tienen niveles mucho más elevados de trigliceridemia que sus familiares de primer grado con HTG⁹.

El suero de personas con HTG grave tiene un aspecto lechoso y tras un test de Havel, que consiste en centrifugación a 4 °C y conservación en frío más de 12 horas, puede mostrar un fenotipo I de Fredrickson (suero translúcido con sobrenadante cremoso) o un fenotipo V (suero turbio con sobrenadante cremoso) cuando además de Qm aumenta el nivel de VLDL (fig. 1)^{10,11}. Ambos fenotipos pueden aparecer

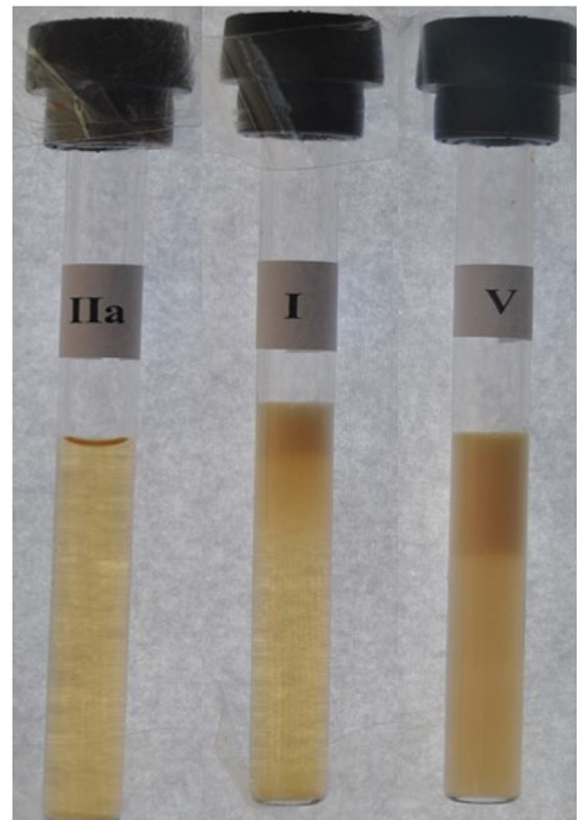


Figura 1 Fenotipos de suero tras refrigeración.

En casos de SQF, el suero refrigerado puede aparecer con un sobrenadante lechoso (QM) e infranadante traslúcido o fenotipo I de Fredrickson, o como un sobrenadante lechoso (QM) e infranadante turbio (VLDL) o fenotipo V de Fredrickson (a la derecha). En el SQM solo se da el fenotipo V (derecha). Ello contrasta con la hipercolesterolemia pura o fenotipo IIa (izquierda).

en la QF, pero el fenotipo I es clásicamente característico, aunque no necesariamente patognomónico, de la QF, mientras que el fenotipo V suele acompañar al SQM en la mayoría de las ocasiones.

Las causas asociadas (precipitantes o secundarias) a SQM⁶ se recogen en la [tabla 1](#), siendo lo más frecuente el consumo de alcohol y la diabetes mal controlada. Como se ha dicho previamente, es el efecto sumativo exoma-exposoma el que daría en este caso lugar a una trigliceridemia más o menos severa y explicaría la heterogeneidad clínica, que ante factores *gatillo* muy similares producen respuestas

Tabla 1 Causas precipitantes del síndrome de quilomicronemia multifactorial

Condiciones clínicas	- Diabetes (1 y 2) no conocida o mal controlada - Obesidad - Hipotiroidismo - Enfermedad renal crónica - Síndrome nefrótico - Paraproteinemia - Embarazo - Lupus eritematoso sistémico - Sepsis - Ganancia rápida de peso tras pérdida severa de peso
Drogas y fármacos	- Alcohol - Cardiovasculares: β-bloqueantes, diuréticos (tiazídicos y de asa) - Hormonales: glucocorticoides, estrógenos, inhibidores de la aromatasa, tamoxifeno y raloxifeno - Inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus. - Alfa-interferón - Psicofármacos: mirtazapina, sertralina, antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina) - Secuestradores de ácidos biliares - Inhibidores de la proteasa del VIH - L-asparaginasa - Agonistas de los receptores X retinoides: ácido retinoico (isotetrinoin), becaroteno - Propofol

clínicas muy diferentes. Como ejemplo, dos sujetos comparables en género, edad y peso con un consumo idéntico de alcohol, elevarán de forma cuantitativamente muy diferente su nivel de triglicéridos según la presencia o no de variantes en heterocigosis con impacto en su metabolismo. Igualmente podremos encontrar en la práctica clínica habitual personas con obesidad y diabetes con HTG moderada, mientras que otros en circunstancias similares expresarán cifras mucho más elevadas, con el riesgo añadido de quilomicronemia severa y pancreatitis lipémica tras transgresiones dietéticas. El estudio genético detallado de estos individuos particularmente predispuestos, permitirá en un futuro próximo personalizar de forma precisa los consejos de dieta, consumo de alcohol, administración de fármacos y estilo de vida, sin perder de vista las recomendaciones de salud generales para toda la población con o sin HTG.

Clinica

La complicación clínica más grave y característica del SQM es la pancreatitis aguda, a menudo recurrente. El riesgo de pancreatitis aumenta con los valores de triglicéridos $> 1.500\text{--}2.000\text{ mg/dL}$ ¹². Según un reciente metaanálisis, la pancreatitis lipémica asociada a SQM tiene mayor estancia hospitalaria, mayor tasa de complicaciones y morbilidad que la pancreatitis normotriglicéridémica¹³. Un primer episodio de pancreatitis lipémica debe sospecharse inicialmente (sin conocer la cifra de triglicéridos) en ausencia de otras causas patentes, en niños o adolescentes y en presencia de comentarios de laboratorio que indiquen suero lechoso o interferencia en la determinación de diversos parámetros por este motivo. Con frecuencia la primera determinación de triglicéridos en un ingreso hospitalario por pancreatitis se retrasa más allá de las 48 horas de ayuno o

dieta muy restrictiva, lo que puede normalizar la cifra de triglicéridos que se aclaran lentamente por vías alternativas. Es deseable solicitar un perfil lipídico en Urgencias, o bien comunicar con el laboratorio para conservar y analizar el suero sobrante inicial e idealmente comparar con los niveles históricos previos del paciente en cuestión.

Es conveniente interrogar por episodios previos no sólo de pancreatitis aguda, sino de dolor abdominal recurrente, que en muchos casos pueden ser pancreatitis más leves que estos sujetos aprenden intuitivamente a manejar con dieta y reposo.

Una de las características diferenciales del SQM es que típicamente los niveles de TG oscilan en «picos de sierra», es decir valores muchas veces compatibles con HTG moderada que, en determinados momentos o periodos de exposición a factores secundarios, presentan quilomicronemia de forma puntual. Cuando estos pacientes están tratados farmacológicamente y siguen las recomendaciones de dieta y estilo de vida, sus cifras de TG bajan sensiblemente en la mayoría de ocasiones, algo que no ocurriría en la QF, salvo utilización de fármacos «anti-Apo-CIII». Los únicos valores de triglicéridos normales o bajos en el histórico de pacientes con QF suelen coincidir con ingresos hospitalarios por pancreatitis o episodios de dolor abdominal, que los pacientes tratan en su propia casa con reposo y dieta prácticamente absoluta.

Diagnóstico diferencial QF y SQM

Un aspecto clave y de interés práctico ante un SQM es su diagnóstico diferencial con la QF. Aunque no hay ningún dato clínico definitivo que nos permita diferenciar ambos procesos de manera inequívoca, la [tabla 2](#) recoge diferentes variables que pueden ayudar para este fin^{13,14} con el propósito de optimizar las recomendaciones sobre hábitos de vida

Tabla 2 Aspectos clínicos diferenciales entre el síndrome de quilomicronemia familiar y síndrome de quilomicronemia multifactorial

	Quilomicronemia familiar	Quilomicronemia multifactorial
Lipoproteína predominante	QM (fenotipo I) o QM + VLDL (fenotipo V)	Qm + VLDL (fenotipo V)
Aspecto del suero	Lipémico	Lipémico
Aspecto del suero tras refrigerado	Sobrenadante lechoso e infranadante traslúcido o sobrenadante lechoso e infranadante turbio	Sobrenadante lechoso e infranadante turbio
Historia de pancreatitis	++++	++
Valores de triglicéridos	Muy elevados de forma constante	Variable, de moderadamente elevados a muy elevados
Obesidad	+/-	++++
Historia de diabetes	+	++++
Etilismo	-	+++
Hiperlipemia familiar combinada	+	++++
Respuesta a fibratos	-	+

y la selección de candidatos para estudio genético definitivo y, en su caso, estimación de la actividad y la masa de LPL.

Un grupo de expertos¹³ ha propuesto un *score* clínico práctico para la identificación de pacientes con QF basándose en ocho ítems clínico-biológicos, que incluyen inicio en la juventud, HTG persistente > 880 mg/dL, historia de pancreatitis/dolor abdominal, exclusión de causas secundarias o de hiperlipemia familiar combinada y ausencia de respuesta a fibratos. Una puntuación ≥ 10 puntos en dicho *score* y un fenotipo I de Fredrickson constante en el tiempo hace muy probable la exclusión de SQM, si bien hay casos frontera en los que hasta el estudio genético y, en su caso, determinación de actividad y masa de LPL, no se resolverá el diagnóstico. El escenario se complica, sin embargo, cuando estamos ante pacientes bialélicos no homocigotos en sentido estricto (dobles heterocigotos o heterocigotos compuestos) que tienen > 10 puntos en el *score* citado y muestran un suero con fenotipo I, dado que en el concepto clásico sólo los homocigotos verdaderos para una variante en ambos alelos (paterno y materno) explicaría la presentación de una enfermedad con herencia recesiva.

Además de todo lo anteriormente expuesto, hay que tener presente otra causa de quilomicronemia, que se debe incluir en el diagnóstico diferencial de SQM, poco reconocida y diagnosticada, previamente citada y que es la de origen autoinmune, debida a la presencia de anticuerpos anti-LPL¹⁵ o anti-GPIIIBP1¹⁶. Este trastorno puede presentarse como un fenotipo tipo I inexplicado, dada la ausencia de variantes genéticas compatibles, pero con actividad y masa de LPL bajas o ausentes que en el tiempo pueden cambiar a una hiperlipemia fenotipo V, o incluso corregirse completamente en relación con la variación del título de anticuerpos cambiante y que obligan a reclasificar al paciente en aproximadamente 1:30-40 pacientes inicialmente diagnosticados de QF. No es raro que estos pacientes padezcan o puedan padecer durante el seguimiento alguna otra enfermedad autoinmune concomitante, como lupus eri-

tematoso sistémico, síndrome de Sjögren, polimiositis o tiroiditis de Hashimoto, entre otras.

Tratamiento

La identificación y corrección de los factores precipitantes de quilomicronemia constituyen el pilar del tratamiento en la SQM. A diferencia de la QF, en el SQM la implementación de mejoras en hábitos de vida y alimentación pueden disminuir de forma considerable o incluso normalizar los TG en plasma. En ese sentido, son válidas también las recomendaciones sobre alimentos realizadas para la QF, si bien a diferencia de la QF, en el SQM no es necesario suplementar con TCM o ácidos grasos esenciales y puede –debe– recomendarse el aceite de oliva virgen como fuente prioritaria de grasas¹⁷.

Además, en estos casos el tratamiento concomitante con fibratos y/o omega-3 pueden ayudar a corregir la HTG.

Financiación

Este trabajo fue financiado por una beca no condicionada de Sobi, que no participó en el diseño del mismo ni en la elaboración de este manuscrito.

Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado « Hipertrigliceridemia severa. De las bases genéticas a la práctica clínica », que ha sido financiado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis, con patrocinio de Sobi.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Chait A, Robertson HT, Brunzell JD. Chylomicronemia syndrome in diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1981;4:343–8.
2. 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;283:392–404.
3. 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.
4. Nakajima K, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Inazu A, Kobayashi J, et al. Postprandial lipoprotein metabolism: VLDL vs chylomicrons. *Clin Chim Acta*. 2011;412:1306–18.
5. Chait A, Brunzell JD. Severe hypertriglyceridemia: role of familial and acquired disorders. *Metabolism*. 1983;32:209–14.
6. Chait A, Eckel RH. The Chylomicronemia Syndrome Is Most Often Multifactorial: A Narrative Review of Causes and Treatment. *Ann Intern Med*. 2019;170:626–34.
7. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins—an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med*. 1967;276:94–103.
8. Masson W, Rossi E, Siniawski D, Damonte J, Halsband A, Barolo R, et al. Hipertrigliceridemia grave. Características clínicas y manejo terapéutico. *Clin Invest Arterioscler*. 2018;30:217–23.
9. Brunzell JD. Lipoprotein lipase deficiency and other causes of the chylomicronemia syndrome. En: Scriver CR, Beuadel AL, Sly WS, Valle D, editores. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill; 1989. p. 1165–80.
10. Brown WV, Brunzell JD, Eckel RH, Stone NJ. Severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol*. 2012;6:397–408.
11. Wang Q, Wang G, Qiu Z, He X, Liu C. Elevated serum triglycerides in the prognostic assessment of acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:586–93.
12. Lahoz C, Mostaza J. Hipertrigliceridemia familiar/ hipertrigliceridemia poligénica. *Clin Invest Arterioscler*. 2021;33 Suppl 2:37–42.
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. 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;3:2397–410.
15. Rodrigues CE, Bonfá E, Carvalho JF. Review on anti-lipoprotein lipase antibodies. *Clin Chim Acta*. 2010;411(21–22):1603–5.
16. Hu X, Dallinga-Thie GM, Hovingh GK, Chang SY, Sandoval NP, Dang TLP, et al. GPIHBP1 autoantibodies in a patient with unexplained chylomicronemia. *J Clin Lipidol*. 2017;11:964–71.
17. Pascual V, Díaz JL, Millán Nuñez-Cortés J, Pérez-Martínez P. Nutritional recommendations in the prevention and treatment of atherogenic dyslipidemia. *Clin Investig Arterioscler*. 2023;35:155–63.