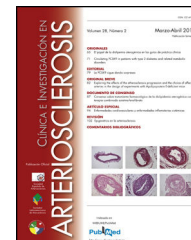


CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN
ARTERIOSCLEROSIS
www.elsevier.es/arterio


EDITORIAL

El concepto de hipertrigliceridemia severa y sus implicaciones para la práctica clínica



The concept of severe hypertriglyceridemia and its implications in clinical practice

En el presente número de la revista, Masson et al. nos aportan una interesante información sobre una amplia serie de pacientes con hipertrigliceridemia grave, un trastorno de etiopatogenia compleja, cuya relevancia clínica se debe, sobre todo, a que es una causa de pancreatitis aguda, una enfermedad asociada a una elevada mortalidad y también a un alto riesgo de secuelas permanentes¹. De hecho, esta dislipemia es la tercera causa más común de pancreatitis aguda y a ella se atribuyen un 10% de todos los casos de esta enfermedad². Por otro lado, la prevalencia de hipertrigliceridemia grave es muy variable dependiendo de la población estudiada. En la serie de Masson et al., obtenida de una base de datos hospitalaria formada por 162.000 historias clínicas informatizadas, se observaron 2,6 casos por cada mil pacientes, mientras que en el estudio Dreze³ con una muestra representativa de la población española y en el estudio ICARIA⁴, realizado en población laboral, la prevalencia fue inferior al 0,1%. En cambio, es un problema relativamente frecuente entre los pacientes dislipémicos remitidos a unidades de lípidos especializadas, como las de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA). Entre 1394 pacientes con una concentración sérica de triglicéridos ≥ 200 mg/dL que fueron incluidos en el registro de hipertrigliceridemias de la SEA, el 21% habían presentado una hipertrigliceridemia > 1000 mg/dL⁵. En los próximos años estas cifras pueden incrementarse debido a la creciente epidemia de diabetes, obesidad y síndrome metabólico que está padeciendo la población mundial⁶.

Un aspecto destacable de la serie reportada por Masson et al. es la baja frecuencia de pancreatitis, que se constató en un 2% de los casos, mientras que entre los pacientes con hipertrigliceridemia grave incluidos en el registro español de hipertrigliceridemias, este porcentaje fue del 10%⁵. La pancreatitis hiperlipémica es un trastorno de etiopatogenia compleja en el que inciden una amplia diversidad de factores genéticos y ambientales⁷. Conocer las razones de dichas

diferencias exigiría un análisis específicamente dirigido a valorar si existían circunstancias protectoras o de otra índole y también un análisis de la sensibilidad del registro. Como se comenta más adelante, el riesgo de pancreatitis tiene una relación directa con el grado de exceso de triglicéridos y en la serie que nos ocupa, los valores promedio de triglicéridos eran mayores de 1500 mg/dL, superando a los del registro español de hipertrigliceridemias⁵, por lo que ello no nos explica la baja prevalencia observada. La pancreatitis también ha sido más frecuente en otras series. Así, entre los pacientes de una clínica de lípidos con unos valores promedio de triglicéridos similares o algo superiores a los de la serie de Masson⁸, había afectado a un 15% de los pacientes.

En relación a lo anterior, existe un debate abierto sobre ¿cuál es la concentración sérica de triglicéridos a partir de la que se inicia el riesgo de pancreatitis aguda⁹? Se acepta que para que ésta se produzca es necesaria una alta concentración de quilomicrones en los capilares pancreáticos, la cual se asocia indefectiblemente a unas concentraciones muy altas de triglicéridos, en general por encima de 800-1000 mg/dL. Sin embargo, se ha descrito que con concentraciones de triglicéridos por encima de 500 mg/dL ya comienzan a acumularse quilomicrones en el plasma en algunos individuos¹⁰ y que el riesgo de pancreatitis aparece ya con concentraciones incluso inferiores a esta cifra^{5,11}. En el mencionado debate ha influido muy probablemente la rápida y gran variabilidad de las concentraciones de triglicéridos en los pacientes hipertrigliceridémicos, y el que muchos pacientes con hipertrigliceridemia moderada pueden presentar amplias y rápidas variaciones de las concentraciones de triglicéridos, incluyendo crisis de hiperquilomicronemia ante situaciones de sobrecarga lipídica, como las transgresiones dietéticas, un consumo elevado de alcohol, el embarazo, la toma de determinados fármacos, como los retinoides y los estrógenos, y determinadas patologías asociadas como las descompensaciones hiperglicémicas en los

pacientes diabéticos, entre otras. En este sentido y aunque el criterio más común para definir la hipertrigliceridemia grave es una concentración de triglicéridos en ayunas ≥ 1000 mg/dL ¹², en otras recomendaciones o documentos de consenso que han tenido una gran influencia en la comunidad médica, se han establecido valores tan distantes, como 500 mg/dL ¹³, 885 mg/dL, que es el que resulta de convertir 10 mmol/L de triglicéridos a mg/dL ¹⁴, o 1000 mg/dL ⁹. Para intentar unificar los criterios para definir la hipertrigliceridemia grave, deberíamos considerar que la mayoría de pacientes con pancreatitis hiperlipémica no son los afectados de síndromes con una fuerte base genética de carácter monogénico, como la quilomicronemia familiar, que cursa con concentraciones muy elevadas de triglicéridos de forma crónica ¹⁵, sino que en general se trata de pacientes con hipertrigliceridemia moderada de origen poligénico que presentan descompensaciones hiperlipémicas esporádicas. En el registro español de hipertrigliceridemias, solo un 6% de los pacientes con hipertrigliceridemia grave ⁵ presentaban un síndrome de quilomicronemia familiar, mientras que la gran mayoría habían sido diagnosticados de hipertrigliceridemia familiar o esporádica, o de hiperlipemia familiar combinada. En estos trastornos, las concentraciones habituales de triglicéridos en ayunas suelen ser inferiores a 500 mg/dL y puede presumirse que en ellos la pancreatitis aparece ante las mencionadas descompensaciones hiperlipémicas. Se trata, en general, de pacientes con una insuficiente actividad lipolítica que, en situaciones de sobrecarga lipídica acumularían quilomicrones y otras lipoproteínas ricas en triglicéridos, lo que daría lugar a que sus concentraciones de triglicéridos se multiplicasen por 10 o más veces en pocas horas, que después disminuirían al poco tiempo, quizás en tan solo uno o dos días, de cesar la sobrecarga de lípidos. Por ello, no parece descabellado fijar el límite de la hipertrigliceridemia grave en 500 mg/dL. Uno de los retos en la asistencia a estos pacientes es el poder identificar a los más susceptibles de presentar dichas descompensaciones. En los últimos años se han descubierto un gran número de variantes genéticas relacionadas con dicha susceptibilidad. Se sabe que cuanto mayor es el número de éstas, mayor es la susceptibilidad para presentar dichas descompensaciones, y también lo es en los pacientes obesos y diabéticos, o con otros factores relacionados con la hipertrigliceridemia ¹⁴. De todos modos, aún no disponemos de herramientas de diagnóstico genético adecuadas para su uso en la práctica clínica. En este momento, para indagar dicha susceptibilidad es necesario revisar las analíticas previas del paciente y buscar los valores más altos de triglicéridos en ayunas que haya presentado. También es útil valorar que factores aumentan la susceptibilidad a la aparición de las descompensaciones hiperlipémicas, entre ellos la actitud del paciente, los hábitos de vida, las circunstancias relacionadas con éstos, la evolución del peso corporal y las patologías asociadas.

Otro aspecto relevante relacionado con la hipertrigliceridemia grave es su papel como factor de riesgo vascular ¹⁶. Hace ya unos años se debatía si la quilomicronemia se asociaba a una mayor riesgo de arteriosclerosis ¹⁷. Hoy se acepta que dentro de las formas graves de hipertrigliceridemia hay que distinguir las que son causadas por defectos genéticos severos del metabolismo de los triglicéridos, como el síndrome de quilomicronemia familiar, de las

formas menos graves de origen poligénico asociadas a factores agravantes ¹⁸. En las primeras existe un déficit severo de lipoproteína lipasa, se acumulan quilomicrones de gran tamaño y no se forman partículas remanentes de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, que son las que tienen un alto potencial aterogénico. En cambio, en la hipertrigliceridemia moderada de origen poligénico asociada a factores agravantes, existe una suficiente actividad lipolítica para que los quilomicrones y las VLDL den lugar a un amplio espectro de partículas aterogénicas ricas en triglicéridos, incluyendo las partículas remanentes y las lipoproteínas de densidad intermedia o IDL. En la serie de Masson et al. el 5,5% de los pacientes con hipertrigliceridemia grave tenía antecedentes de ECV y en el registro español de hipertrigliceridemia este porcentaje era del 8,4%. Este porcentaje es relevante si tenemos en cuenta que se trataba de una población con una edad media de 47 ± 11 años ⁵, una edad solo algo inferior a la de la población global del registro, en la que predominaban las hipertrigliceridemias menos severas y en la que la enfermedad cardiovascular afectaba al 10,5% de la población ¹⁹. Por ello, no podemos descartar que la mayoría de los pacientes con hipertrigliceridemia grave presenten un mayor riesgo cardiovascular.

Otro aspecto destacable de la serie a la que se refiere el presente artículo, es que en el 34% de los pacientes no se identificara una causa de hipertrigliceridemia secundaria, un hecho probablemente debido a la falta de información sobre los hábitos de vida, en particular sobre la dieta y la actividad física, que no son recogidos de forma sistemática en las historias clínicas. También destaca la baja prevalencia de consumo de alcohol, muy inferior a la de otras series, como la del registro español de hipertrigliceridemias, en la que la información fue recogida mediante un cuestionario específico diseñado para el estudio ⁵. En cambio, otras variables que son recogidas de forma habitual y que no están sujetas a la arbitrariedad del paciente a la hora de aportar información sobre las mismas, como la diabetes, la prevalencia fue similar, en torno al 30%, en ambos estudios. Como Masson et al. expresan en su artículo, los estudios observacionales a partir de las historias clínicas convencionales son útiles para detectar episodios de enfermedad o la prevalencia de una determinada patología, pero aportan una información incompleta sobre determinadas variables relacionadas con ella. En el mismo sentido, también es frecuente que en las historias clínicas exista una información insuficiente sobre la historia familiar. Ello es acorde con la escasa actuación sobre los parientes de primer grado en trastornos con una fuerte base genética, como las dislipemias y la enfermedad cardiovascular, que ha sido constatada en grandes estudios observacionales ²⁰.

Así mismo, en la serie de pacientes con hipertrigliceridemia grave que nos ocupa, se constató un notable déficit terapéutico, en particular en lo referente a las medidas relacionadas con el estilo de vida. Como se ha comentado, en muchos pacientes no se identificaron, o no constaban, las causas de hipertrigliceridemia secundaria y, lo mismo puede decirse de las medidas para corregirlas. Así, se observó una insuficiente prescripción de actividad física y una escasa derivación a los servicios de dietética, un aspecto clave en el manejo de estos pacientes, ya que suelen requerir dietas personalizadas, con restricción calórica o de la grasa total y un seguimiento a más largo plazo por expertos en nutrición.

De hecho, cerca del 90% de los pacientes del estudio de Masson et al. presentaban sobrepeso u obesidad, un dato relevante, ya que el control del peso corporal es uno de las áreas asistenciales de mayor complejidad y también uno de los factores principales para alcanzar los objetivos de tratamiento de la hipertrigliceridemia ²¹.

Con respecto al tratamiento farmacológico, se observó un uso mayoritario de los fibratos, lo cual es acorde con las recomendaciones actuales de tratamiento de la hipertrigliceridemia grave ²². Entre los fibratos, el fenofibrato fue el más utilizado, por encima del gemfibrozilo, hecho que, como los autores comentan, se puede atribuir a la contraindicación de la asociación de este último con estatinas. El mayor número de ensayos clínicos realizados con fenofibrato en las últimas décadas, también puede ser un motivo del uso prioritario del fenofibrato sobre el resto de fármacos de la familia ^{23,24}. Por otro lado, se constató una escasa utilización de los ácidos grasos omega-3, que se observó en algo menos del 7% de los casos, y el uso de dosis más bajas de las necesarias para obtener una disminución significativa de la concentración de triglicéridos. Ello es destacable porqué estos agentes constituyen un segundo paso terapéutico en los pacientes con hipertrigliceridemia grave en los que no puedan utilizarse los fibratos, por ejemplo a causa de la insuficiencia renal, o en los que éstos sean insuficientes para lograr un control óptimo de la hipertrigliceridemia ²⁵. Actualmente existen en el mercado un gran número de productos que contienen ácidos grasos omega-3 a dosis insuficientes, en ocasiones combinados con otros ácidos grasos u otras sustancias sin eficacia terapéutica demostrada y con un coste elevado, lo que puede haber generado una cierta confusión a la hora de utilizar estos agentes. Cabe destacar la necesidad de que en el tratamiento de estos pacientes se utilicen preparados con dosis altas de ácidos grasos omega-3, en general con una combinación los ácidos docosahexaenóico y eicosapentaenóico, que permitan alcanzar la dosis de al menos 2-4 gramos al día ²⁶.

Por tanto, y en relación con el tratamiento de los pacientes con hipertrigliceridemia grave, parece necesario promover un mejor control de los hábitos de vida y de los factores agravantes, y que se utilicen los fármacos de forma óptima. En un futuro cercano aparecerán una serie de agentes terapéuticos que probablemente van a suponer un gran avance en el control de la hipertrigliceridemia y en la prevención de la pancreatitis aguda, entre ellos se encuentran en desarrollo, entre una amplia serie de fármacos, un nucleótido antisentido frente a la apolipoproteína c-III y un anticuerpo monoclonal contra el péptido-3 similar a la angiopoyetina (ANGPTL3) ²⁷. Por el momento, es esencial que tanto los pacientes con hipertrigliceridemia grave, como moderada, asuman la labilidad de su metabolismo lipídico y que sepamos motivarlos para evitar las circunstancias agravantes a largo plazo.

Como conclusión, el estudio de Masson et al., nos aporta una información de gran interés en torno al paciente con hipertrigliceridemia grave, un trastorno relativamente frecuente en las consultas especializadas y en las unidades de lípidos, cuya definición aún presenta una cierta controversia. Como se demuestra en la amplia serie de pacientes reportada, se trata de un problema clínico con varios temas pendientes, tanto desde el punto de vista diagnóstico, como

terapéutico. En muchos pacientes no se identifican o no se pone suficiente énfasis en las causas agravantes o desencadenantes de la hipertrigliceridemia, o en las medidas relacionadas con el estilo de vida, y no se utilizan los fármacos de forma óptima. Estos datos reafirman la necesidad de que estos pacientes reciban una atención sistemática y protocolizada por parte de profesionales con experiencia en alteraciones del metabolismo lipídico. Ello redundará en una prevención más eficaz de la pancreatitis aguda y también de las enfermedades cardiovasculares.

Bibliografía

1. Garber A, Frakes C, Arora Z, Chahal P. Mechanisms and Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res Pract*. 2018 Mar 15;2018:6218798, <http://dx.doi.org/10.1155/2018/6218798>.
2. Valdivielso P, Ramírez-Bueno A, Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. *Eur J Intern Med* 2014; 25: 689-694.(Papachristou GI, Machicado JD, Stevens T, et al. Acute Pancreatitis Patient Registry to Examine Novel Therapies in Clinical Experience.(APPRENTICE): An international, multicenter consortium for the study of acute pancreatitis. *Ann Gastroenterol* 2017; 30: 106-113.).
3. DRECE study groupGómez-Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda A, Rubio MA. Lipid profile of the Spanish population: the DRECE (diet and risk of cardiovascular disease in Spain) study. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:730-5.
4. Valdivielso P, Sánchez-Chaparro MA, Calvo-Bonacho E, Cabrera-Sierra M, Sainz-Gutiérrez JC, Fernández-Labandera C, et al., ICARIA (Ibermutuamur Cardiovascular Risk Assessment) study group. Association of moderate and severe hypertriglyceridemia with obesity, diabetes mellitus and vascular disease in the Spanish working population: results of the ICARIA study. *Atherosclerosis*. 2009;207:573-8.
5. Pedragosa A, Merino J, Aranda JL, Galiana J, Godoy D, Panisello JM, et al. Registro de HTG de la SEA. Clinical profile of patients with very high hypertriglyceridemia from the Registry of Hypertriglyceridemia of the Spanish Atherosclerosis Society]. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25:8-15.
6. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39:508-79.
7. de Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis:Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J*. 2018;6:649-55.
8. Sandhu S, Al-Sarraf A, Taraboanta C, Frohlich J, Francis GA. Incidence of pancreatitis, secondary causes, and treatment of patients referred to a specialty lipid clinic with severe hypertriglyceridemia: a retrospective cohort study. *Lipids Health Dis*. 2011 Sep 11;10:157, <http://dx.doi.org/10.1186/1476-511X-10-157>.
9. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF. Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2969-89.
10. Lewis GF, Xiao C, Hegele RA. Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev*. 2015;36:131-47.
11. Ford ES, Li C, Zhao G, Pearson WS, Mokdad AH. Hypertriglyceridemia and its pharmacologic treatment among US adults. *Arch Intern Med*. 2009;169:572-8.
12. Adiamah A, Psaltis E, Crook M, Lobo DN. A systematic review of the epidemiology, pathophysiology and current management of hyperlipidaemic pancreatitis. *Clin Nutr*.

- 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.028>, pii: S0261-5614(17)31360-2.
13. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment;1; Panel III) final report. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002;106:3143-421.
 14. 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70191-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70191-8).
 15. 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.
 16. Murad MH, Hazem A, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Gupta S, Bancos I, et al. The association of hypertriglyceridemia with cardiovascular events and pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord*. 2012;12:2, <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6823-12-2>.
 17. Rubies-Prat J, Pedro-Botet J. Premature atherosclerosis in familial chylomicronemia. *N Engl J Med*. 1997;336:1026-7.
 18. Hegele R, Dron S. Genetics of triglycerides and the risk of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19:31.
 19. Valdivielso P, Pintó X, Mateo-Gallego R, Masana L, Alvarez-Sala L, Jarauta E, et al. Registro de HTG de la SEA. Clinical features of patients with hypertriglyceridemia referred to lipid units: registry of hypertriglyceridemia of the Spanish Arteriosclerosis Society. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:231-8.
 20. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:636-48.
 21. Pintó X, Valdivielso P, Perez de Juan JM, Plana N, Garcia-Arias C, Fuentes FJ, Hernández-Mijares A, Mostaza JM. Spanish Registry of Hypertriglyceridemia (Spanish Society of Arteriosclerosis). Predictive factors of achieving therapeutic goals of hypertriglyceridemia. *Curr Med Res Opin*. 2014;30:19-26.
 22. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Atherosclerosis*. 2016;253:281-344.
 23. Comments on the results of a systematic review of the Cochrane Collaboration Brea A, Millán J, Ascaso JF, et al. Fibrates in primary prevention of cardiovascular disease. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30:188-92.
 24. Millán J, Pintó X, Brea A, et al. Fibrates in the secondary prevention of cardiovascular disease (infarction and stroke). Results of a systematic review and meta-analysis of the Cochrane collaboration. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30:30-5.
 25. Weintraub H. Update on marine omega-3 fatty acids: management of dyslipidemia and current omega-3 treatment options. *Atherosclerosis*. 2013;230:381-9.
 26. Bowen KJ, Harris WS, Kris-Etherton PM. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Are There Benefits? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2016;18:69.
 27. Chaudhry R, Viljoen A, Wierzbicki AS. Pharmacological treatment options for severe hypertriglyceridemia and familial chylomicronemia syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11:589-98.
- Xavier Pintó Sala^{a,*} y Virginia Esteve Luque^b
- ^a Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge, CiberObn. Universidad de Barcelona. Fipec. Idibell.
- ^b Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: xpinto@bellvitgehospital.cat
(X. Pintó Sala).