

# Recomendaciones para el diagnóstico de la hipertrigliceridemia familiar primaria

Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular  
Comisión de Lipoproteínas y Enfermedades Vasculares  
Commission on Lipoproteins and Cardiovascular Diseases  
Documento L. Fase 3 Versión 2  
Preparado por JA. Aguilar Doreste y M. Esteban Salán

## ÍNDICE

0. Introducción
1. Objeto y campo de aplicación
2. Fisiopatología
3. Características clínicas
4. Genética
5. Estrategia diagnóstica
6. Recomendaciones
7. Bibliografía

## 0. INTRODUCCIÓN

La hipertrigliceridemia familiar es un trastorno hereditario del metabolismo lipídico caracterizada por un aumento de triglicéridos (Tg) en plasma debido a una acumulación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Además de la hipertrigliceridemia primaria con agregación familiar, existen pacientes hipertriglicéridémicos en los cuales el estudio de los familiares es normal y en los que no se detecta ninguna de las enfermedades o situaciones responsables de hipertrigliceridemia secundaria.

Conviene recordar que los Tg de la dieta son transportados en plasma por los quilomicrones (Qm), mientras que los Tg sintetizados en el hígado lo son por las VLDL. Las consecuencias clínicas de la elevación de un tipo u otro de lipoproteína son distintas por lo que es importante el diagnóstico correcto para el adecuado tratamiento dietético y farmacológico del paciente (1).

La hipertrigliceridemia familiar se caracteriza por la acumulación en plasma de lipoproteínas VLDL sintetizadas en el hígado de tamaño mayor de lo normal y con mayor contenido en Tg, pero no necesariamente de un aumento significativo de apolipoproteína B100 (apo B).

La elevación de la concentración de los Tg plasmáticos a expensas de las VLDL como un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular ha sido objeto de controversia (2), ya que aunque numerosos estudios consideran esta elevación como aterogénica (3-8) los análisis multivariantes no la suelen identificar como tal (9,10).

**Composición de la Comisión:** M. Esteban Salán (Presidenta), JA. Aguilar Doreste, P. Chacón Castro, JA. Gómez Gerique, JC. Vella Ramírez, ML. Arranz Peña, F. Fabiani Romero, M. Palacios Sarrasqueta, J. Puzo Foncillas, P. Calmarza Calmarza, M. Fenollar Cortés.

## 1. OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

El objeto de este documento es establecer recomendaciones para el diagnóstico de la hipertrigliceridemia familiar por el laboratorio clínico.

El campo de aplicación es el estudio en el laboratorio de aquellos pacientes con un patrón lipídico caracterizado por concentraciones elevadas de Tg.

## 2. FISIOPATOLOGÍA

La hipertrigliceridemia familiar es una alteración relativamente frecuente. Su prevalencia estimada está en torno al 0,5-1% de la población general y del 5% entre los supervivientes de infarto de miocardio (1).

Aunque el defecto bioquímico no está identificado, la consecuencia metabólica es el aumento de la síntesis hepática de Tg, sin aumento paralelo de la síntesis de la apo B lo que provoca una mayor secreción al plasma de VLDL, de tamaño superior al normal y con un alto contenido en Tg (fenotipo IV de la clasificación fenotípica de la OMS). Este hecho conduce a una hipertrigliceridemia si el aclaramiento no es eficiente (11,12). En la hipertrigliceridemia familiar, las VLDL grandes son metabolizadas de forma deficiente por la enzima lipoprotein lipasa (LpL), ya sea debido a la presencia de defectos menores en la enzima o por alteraciones estructurales de las propias VLDL, lo que ocasiona una disminución de la afinidad de la partícula hacia la LpL (13). También cabe la posibilidad de que un aumento importante de la síntesis hepática de VLDL sature la capacidad de la LpL, que al ser igualmente responsable de la hidrólisis de los Tg de los Qm daría lugar a que se eleven también los Qm ocasionando una hipertrigliceridemia con fenotipo V (1).

Por otra parte, el alargamiento de la vida media de las VLDL favorece la transferencia de ésteres de colesterol desde las lipoproteínas de alta densidad (HDL) hacia las VLDL, proceso mediado por la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP), y que explica las concentraciones bajas de colesterol de HDL característica de esta enfermedad. La lipólisis defectuosa de las VLDL provoca una menor formación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), con lo que el colesterol LDL de los pacientes con hipertrigliceridemia familiar es habitualmente bajo. Este hecho ayuda a diferenciar esta alteración de la hiperlipemia familiar combinada, en la que el colesterol LDL suele hallarse elevado.

### 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La enfermedad se manifiesta a partir de la segunda década de la vida, y en la mayor parte de los casos es asintomática, basándose por tanto el diagnóstico en el hallazgo de hipertrigliceridemia. El valor de normalidad de la concentración sérica de Tg para el diagnóstico de la hipertrigliceridemia se establece en 2,26 mmol/L (200 mg/dL) (14), aunque el *Third Report of the National Cholesterol Education Program (ATPIII)* acuña el concepto de hipertrigliceridemia límite para valores comprendidos entre 1,72–2,26 mmol/L (150–200 mg/dL) (15).

En la hipertrigliceridemia familiar, la concentración de Tg, suele encontrarse entre 2,26–5,70 mmol/L (200–500 mg/dL), sin acompañarse de elevaciones de colesterol de LDL (1). La expresión fenotípica suele ser fenotipo IV (caracterizado por elevación de VLDL) y más raramente fenotipo V (con elevación de VLDL y Qm) de la clasificación de la OMS. Esta elevación de los Tg puede desenmascarse o agravarse cuando concurren otras causas de hipertrigliceridemia con las que se asocia con frecuencia la enfermedad. Las más frecuentes son obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, hiperuricemia y resistencia insulínica. También la agravarán otras causas tales como una dieta rica en hidratos de carbono, ingesta de alcohol o administración de estrógenos, glucocorticoides, diuréticos o betabloqueantes.

Las manifestaciones clínicas dependen de la concentración de Tg que presenten los afectados. Así, con concentraciones inferiores a 5,70 mmol/L (500 mg/dL) la mayoría de los pacientes no presentan manifestaciones externas de la enfermedad. En cambio, las infrecuentes concentraciones superiores a 11,40 mmol/L (1.000 mg/dL) en esta enfermedad pueden acompañarse de dolor abdominal, xantomas eruptivos, lipemia retinal, y hepatoesplenomegalia, con riesgo elevado de pancreatitis.

Como hemos dicho, el riesgo de estos enfermos de presentar cardiopatía isquémica prematura no está claro, es controvertido, ya que las partículas VLDL grandes no se consideran aterogénicas (16). Sin embargo, la frecuente coexistencia de concentraciones bajas de colesterol de HDL y la asociación con otras alteraciones mencionadas anteriormente, justifican los hallazgos de un riesgo cardiovascular elevado en estos individuos (3, 17). Evidencias recientes sugieren que la relación entre la concentración de Tg y el riesgo cardiovascular podría ser mayor que el previamente reconocido, posiblemente debido a las alteraciones asociadas en el metabolismo lipídico (18, 19). En un estudio de seguimiento durante 20 años (4) se confirmó que las concentraciones iniciales de Tg eran predictores de mortalidad entre familiares de primer grado de sujetos con hipertrigliceridemia familiar, independientemente de la concentración de colesterol y otras variables.

### 4. GENÉTICA

El defecto genético responsable de la enfermedad es aún desconocido, aunque existen diversos genes candidatos y no se ha podido identificar una alteración o mutación única (20). De todos modos, del estudio de las familias afectadas se ha establecido que la enfermedad podría transmitirse a través de un mecanismo autosómico dominante.

Se ha observado que en los pacientes afectados las mutaciones en el gen de la LpL son frecuentes y dan lugar a una enzima con actividad disminuida. El gen de la LpL es particularmente propen-

so a mutaciones y se han descrito cerca de 40 mutaciones de este gen de las que algunas se localizan en el segmento C terminal (residuos 313 a 448) y alteran la función del ligando, y otras en el dominio N (del residuo 1 al 312), que deprimen la función enzimática lipolítica y disminuyen el catabolismo de VLDL, lo que ocasiona la acumulación de estas partículas en el plasma y la disminución de las HDL (21). No obstante, desconocemos por el momento el peso específico que estas mutaciones tienen como causa de la hipertrigliceridemia familiar.

Se conocen tres mutaciones localizadas en el dominio N. De ellas la Asp9Asn y la Asn291Ser, cuya prevalencia en su forma heterocigota es del 3–5%, se asocian a un aumento del 20–30% de los Tg séricos, una reducción de colesterol de HDL y un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica (riesgo relativo: 1,3). Por otra parte, la Gly188Glu, la menos frecuente (1/1.000), es la que más deprime la actividad enzimática, induce un mayor aumento de los Tg (80%), una mayor disminución del colesterol de HDL y un aumento más importante del riesgo coronario (riesgo relativo: 5/1) (21).

El polimorfismo Ser447Ter, que se localiza en la zona C terminal y afecta la función del ligando, reviste un especial interés porque, además de ser la más frecuente (su prevalencia en la población general es del 20%), se asocia a concentraciones relativamente mayores de las HDL, menor aumento de los Tg (8%) y consecuentemente menor riesgo de enfermedad coronaria (riesgo relativo: 0,8). Este efecto menos aterogénico se atribuye a su mayor afinidad por los receptores, lo cual facilita la eliminación de las partículas remanentes de VLDL (21).

### 5. ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

Sospechamos la existencia de hipertrigliceridemia familiar en aquellos pacientes que presenten repetidamente, como mínimo en dos ocasiones en ayunas, concentraciones de Tg plasmáticos superiores a 2,26 mmol/L (200 mg/dL) y de colesterol de LDL inferiores al percentil 95 de la población de referencia según edad y sexo (22), expuestas en el documento “Recomendaciones para el diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar” (23). Deben descartarse y excluirse todas las posibles causas secundarias de hipertrigliceridemia detalladas en la tabla I. Además, es característico encontrar concentraciones de colesterol de HDL disminuidas, < 1,03 mmol/L (< 40 mg/dL), y de apo B < 1,20 g/L (< 120 mg/dL) (24). El diagnóstico se completará con el estudio del perfil lipídico a los familiares de primer grado mayores de 20 años, y se confirmará cuando dos o más familiares de primer grado, paciente incluido, presenten fenotipo IV no debiendo éstos presentar ningún otro patrón fenotípico diferente al descrito (17).

### 6. RECOMENDACIONES

1. Para el diagnóstico de la hipertrigliceridemia familiar se debe realizar al paciente un perfil lipídico que incluya colesterol, colesterol de HDL, colesterol de LDL y Tg tras 12 horas de ayuno. Se consideran como hipertrigliceridémicas las concentraciones de Tg superiores a 2,26 mmol/L (200 mg/dL).

2. Antes de tomar una decisión, se recomienda realizar, como mínimo dos analíticas al paciente, con un intervalo de una semana entre las extracciones de los especímenes de sangre (25).

3. Comprobar que el colesterol de LDL en estos pacientes es normal según el percentil 95 para sexo y edad.

Tabla I. Posibles causas secundarias de hipertrigliceridemia

	Síntesis aumentada de Tg	Aclaramiento disminuido
Diabetes	++	+
Obesidad	++	+/-
Consumo de alcohol	++	+/-
Dieta	++	-
Síndrome nefrótico	++	+
Hiporitoidismo	+	+
Fármacos:		
Estrógenos, tamoxifeno	+	-
Betabloqueantes	+	+
Inmunosupresores		
Glucocorticoides, ciclosporina	++	-
Isotretionina,	++	-
Inhibidores de proteasas	-	+
Antimicóticos	No conocido	No conocido
Causas menos frecuentes:		
Acromegalia		
Glucogenosis		
Lipodistrofia		
Gammapatía monoclonal		
Lupus eritematoso sistémico		

4. Tener en cuenta que la concentración de colesterol de HDL es a menudo  $< 1,03$  mmol/L ( $< 40$  mg/dL) y de apo B100  $< 1,20$  g/L ( $< 120$  mg/dL).

5. Realizar la exclusión de causas secundarias que puedan originar hipertrigliceridemia (tabla I).

6. Confirmar el diagnóstico de la hipertrigliceridemia familiar mediante el estudio del perfil lipídico en los familiares de primer grado mayores de 20 años, no debiendo éstos presentar ningún otro patrón fenotípico diferente al descrito.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

- Carmena R. Hipertrigliceridemias primarias. En Carmena R, Ordoval JR, eds. Hiperlipemias, clínica y tratamiento. Ediciones Doyma, 1999;107-15.
- Rubies J, Pedro-Botet J. Hipertrigliceridemia como factor de riesgo cardiovascular. ¿Fin de la controversia? Med Clin (Barc) 2003;120:303-7.
- Austin MA, McKnight B, Edwards KL, Bradley CM, McNeely MJ, Psaty BM et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: a 20-year prospective study. Circulation 2000;101:2777-82.
- Austin MA, Hocanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. Am J Cardiol 1998;81:7B-12B
- Assmann G, Cullen P, Shulte H. The Münster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. Eur Heart J 1998;19:A2-A11.
- Blankenhorn DH and the MARS Research Group. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Ann Intern Med 1993;119:969-76.
- Phillips NR, Waters D, Havel RJ. Plasma lipoproteins and progression of coronary heart disease evaluated by angiography and clinical events. Circulation 1993;88:2762-70.
- Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Manninen M, Heinonen OP et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Circulation 1992;85:37-45.
- Avins AL, Neuhaus JM. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? Arch Intern Med 2000;160:1937-44.
- Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285:1581-91.
- Kissebah AH, Alfarsi S, Adams PW. Integrated regulatory of very low density lipoproteins triglyceride and apolipoprotein-B kinetics in man: normolipemic subjects, familial hypertriglyceridemia and familial combined hyperlipemia. Metabolism 1981;30:856-68
- Sane T, Nikkila EA. Very low density lipoprotein triglyceride metabolism in relatives of hypertriglyceridemic probands. Arteriosclerosis 1988;8:217-26.
- Wilson DE, Emi M, Iverius PH et al Phenotypic expression of heterozygous lipoprotein lipase deficiency in the extended pedigree of a proband homozygous for a missense mutation. J Clin Invest 1990;86:735-50.
- Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna y Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Clin Invest Arteriosclerosis 1994;6:62-102.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. Circulation 2002;106:3143-21.
- Real JT, Carmena R. Hipercolesterolemias e hipertrigliceridemias primarias. En: SEA biblioteca básica. Arteriosclerosis en atención primaria. Press Line, 2003;25-47.
- Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience) Am J Cardiol 1992;70:733-37.
- Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atheogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1998; 81:18b-25b.
- Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, Province MA, Pankow JS, Eckfeldt JH, Hunt SC. Coronary artery risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study. Circulation 2003;108:519-23.
- Grundy SM. Disorders of lipids and lipoproteins. En: Stein JH, eds. Internal Medicine 5ª ed. St Louis; Mosby, 1998, pp. 1883-98.

21. Navarro López F. Bases genéticas de la enfermedad coronaria. Rev Esp Cardiol 2002;55:413-31.
22. Gómez-Gerique JA, Gutiérrez-Fuentes JA, Montoya MT, Porres A, Rueda A, Avellaneda A. Perfil lipídico de la población española: Estudio Drece (Dieta y riesgo de enfermedad cardiovascular en España). Med Clin (Barc) 1999;113:730-35.
23. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comisión de Lípidos y Lipoproteínas. Recomendaciones para el diagnóstico de la hipercolesterolemia familiar. Quim Clin 2006; 25: 90-93.
24. Civeira F, Artieda M, García Álvarez I, Cenarro A. Expresión fenotípica de las hipercolesterolemias familiares. Cardiovascular Risk Factors 2002;15:165-73.
25. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comisión de Lípidos y Lipoproteínas. Protocolo para la estandarización de la fase preanalítica en la medición de lípidos y lipoproteínas. Quim Clin 2004;23:137-40.

**Correspondencia**

SEQC

Comisión de Lipoproteínas y Enfermedades Vasculares

C/ Padilla, 323, despacho 68

08025 Barcelona

## Fe de erratas

---

En el número 6 de Química Clínica del año 2006 (Quim Clin 2006; 25: 435-560) se han detectado algunos errores.

En la portada:

- Donde dice "*Programas de Evaluación Externa de la Calidad de Bioquímica en Hormonas/Inmunoanálisis, Proteínas, Gases en Sangre, Glicohemoglobina, Marcadores Tumorales y Marcadores Cardíacos*", debería decir "*Programas de Evaluación Externa de la Calidad de Bioquímica en Hormonas/Inmunoanálisis, Proteínas, Gases en Sangre, Glicohemoglobina, Marcadores Tumorales y Marcadores Cardíacos 2005*"

- Donde dice "*Microbiología y Serología (2004)*" debe decir "*Microbiología y Serología (2005)*"

En la cabecera de las páginas 501, 502, 503 y 504, del interior de la revista, donde dice "*XIV Programa de Evaluación Externa de la Calidad de Bioquímica (glicohemoglobina)*", debe decir "*XV Programa de Evaluación Externa de la Calidad de Bioquímica (glicohemoglobina)*"