

Hipertrigliceridemia grave en Argentina: prevalencia y características clínicas

Severe Hypertriglyceridemia in Argentina: Prevalence and Clinical Characteristics

BENJAMÍN SÁENZ^{1,3}, MARÍA G. MATTA¹, FACUNDO BLAUTZIK¹, AGUSTINA CORRAL¹, FACUNDO SAMPAYO², FEDERICO PIEDRABUENA², PABLO CORRAL¹

RESUMEN

Introducción: La hipertrigliceridemia grave (HTGG) es un desorden metabólico con múltiples causas e implicancias terapéuticas. Se desconocen hasta la fecha las características clínicas, la prevalencia y sus posibles causas en nuestra población.

Objetivo: estimar la prevalencia, describir las características clínicas y causas subyacentes de la HTGG en un hospital de tercer nivel del municipio de General Pueyrredón.

Materia y métodos: Estudio descriptivo y observacional realizado con pacientes ambulatorios e internados de un hospital provincial. Se incluyeron pacientes adultos con triglicéridos (TG) mayores que 885 mg/dL (10 mmol/L) evaluados desde enero de 2018 a diciembre de 2021. Se extrajeron sus historias clínicas y, luego, se los contactó para obtener medidas antropométricas, variables sociodemográficas, antecedentes personales y familiares, causas secundarias de hipertrigliceridemia y el tratamiento recibido.

Resultados: Se analizaron 16 029 muestras; 46 presentaron HTGG, lo que representa una prevalencia total del 0,28% (IC 95% 0,20-0,40%) (IC 95% 0,20-0,40%); se incluyeron 19 participantes en el análisis. La edad media fue de 48,47 años (DE ±16); el 84,2% de ellos eran hombres. La mediana de triglicéridos fue 1821 mg/dL (rango intercuartílico 917-7000 mg/dL); 17 participantes (84,97%) presentaban hipercolesterolemia (colesterol total mayor que 200 mg/dL). Casi el 50% refirió consumo de alcohol, el 55% presentaba obesidad y el 68% diabetes tipo II. Solo 9 participantes se encontraban en tratamiento, 4 con fibratos y 5 con estatinas.

Conclusión: se encontró una prevalencia del 0,28%, más alta que la esperada y reportada en series previas. Por otro lado, se destaca la subutilización de medicación para el tratamiento de esta dislipidemia grave.

Palabras claves: Hipertrigliceridemia - Triglicéridos - Prevalencia - Argentina

ABSTRACT

Background: Severe hypertriglyceridemia (SHTG) is a metabolic disorder with multiple origins and management implications. Prevalence, clinical characteristics, and its possible causes are unknown in Argentina.

Objective: The aim of this study was to estimate the prevalence and describe the clinical characteristics and underlying SHTG causes in a third level hospital in the municipality of General Pueyrredón.

Methods: An observational, descriptive study was performed using an electronic database from a provincial Hospital. It included adult patients with triglyceride (TG) levels above 885 mg/dL (10 mmol/L) evaluated from January 2018 to December 2021. Medical records were collected, and patients were then contacted to obtain anthropometric measurements, sociodemographic variables, personal and family history, secondary causes of hypertriglyceridemia, and treatment received.

Results: Among 16 029 patients analyzed, 46 presented SHTG, representing a total prevalence of 0.28% (95% CI 0.20-0.40%). Finally, 19 participants with mean age 48.47±16 years and 84.2% men were included in the analysis. Median TG level was 1821 mg/dL (interquartile range 917-7000 mg/dL), and 17 participants (84.97%) had hypercholesterolemia (total cholesterol >200 mg/dL). Almost 50% reported alcohol consumption, 55% were obese and 68% had type II diabetes. Nine participants were under pharmacological treatment, 4 with fibrates and 5 with statins.

Conclusion: A prevalence of 0.28% SHTG was found, higher than that reported in other series. Another finding was the underuse of medication for this severe dyslipidemia.

Key words: Hypertriglyceridemia - Triglycerides - Prevalence - Argentina

INTRODUCCIÓN

La hipertrigliceridemia (HTG) se define como una elevación de los triglicéridos (TG) que supera los 150 mg/dL (1,7 mmol/L). De diversas encuestas poblacionales se

desprende que es el trastorno lipídico más prevalente: a partir de la encuesta NHANES se calculó que un 24,7% presenta esta alteración en la población general. (1,2) Al momento de clasificar la gravedad de la hipertrigliceridemia, encontramos la leve-moderada (hasta

REV ARGENT CARDIOL 2023;91:149-152. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v91.i2.20610>

Recibido: 11/11/2022 - Aceptado: 13/02/2023

¹ Universidad FASTA, Facultad de Medicina, Cátedra de Farmacología Especial y Toxicología, Mar del Plata.

² HIGA Dr. Oscar Alende, Residencia de clínica médica, Mar del Plata

³ Dirección para separatas: Benjamín Sáenz saenzbenjamin@hotmail.com

500-885 mg/dL) y la grave (HTGG) cuando supera estos puntos de corte. (3) La HTGG puede ser secundaria a otras patologías, como la diabetes, el abuso de alcohol, el hipotiroidismo; a situaciones fisiológicas, como el embarazo; o secundaria a fármacos, como anticonceptivos e inhibidores de la proteasa, como los más frecuentes. (4) Asimismo, en un porcentaje menor, la HTGG se debe a trastornos genéticos monogénicos, como el síndrome de quilomicronemia familiar o las lipodistrofias, o poligénicos, como el síndrome de quilomicronemia multifactorial. (5) Una vez diagnosticada, el objetivo del tratamiento es reducir el riesgo de pancreatitis, complicación directamente asociada al nivel de TG, y que en la HTGG tiene una incidencia del 20%. (6)

La prevalencia de HTGG en Argentina, así como sus potenciales causas, es desconocida en la actualidad. El objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia de HTGS en una población hospitalaria (ambulatoria y de internación), así como la caracterización y discriminación de las potenciales causas de esta afección.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo utilizando una base de datos electrónica (Plexus) de pacientes atendidos en el hospital del HIGA Dr. Oscar E. Alende de Mar del Plata. En la investigación, se incluyeron las historias clínicas desde enero de 2018 hasta diciembre de 2021. Los datos se extrajeron durante el mes de julio de 2022 por el equipo de investigación del Proyecto EPAHiTS (Estudio de prevalencia argentina de hipertrigliceridemia severa). El criterio de inclusión para participar en este estudio fue tener un nivel de TG mayor que 885 mg/dL y una edad mayor que 18 años.

Colección de datos

Se realizó la revisión de la historia clínica de cada uno de los pacientes con criterios de inclusión. Un médico entrenado revisó los antecedentes clínicos, internaciones previas y la presencia de historia de pancreatitis aguda. Posteriormente, se contactó telefónicamente a todos los pacientes y se los citó en el hospital para recabar datos sociodemográficos, antropométricos (peso y altura), determinar antecedentes clínicos (diabetes, consumo de alcohol, presencia de hipotiroidismo e insuficiencia renal). Se interrogó sobre antecedentes personales y familiares relacionados con la hipertrigliceridemia: presencia de dolores abdominales recurrentes, pancreatitis alitiásica, antecedentes familiares de dislipidemia y el tratamiento recibido. Asimismo, se interrogó sobre causas secundarias: diabetes mal controlada, hipotiroidismo, insuficiencia renal y embarazo. Se revisó a los pacientes para constatar la presencia de xantomas eruptivos. Finalmente, para los valores de laboratorio, se consideró el último análisis obtenido en la historia clínica, del cual se tomaron datos de: hemoglobina glicosilada (HbA1c), colesterol total, colesterol LDL (cLDL), colesterol HDL (cHDL), tirotrófina ultrasensible y apolipoproteína B (ApoB).

Las mediciones antropométricas se obtuvieron mediante técnicas y protocolos estándar. El peso se midió en ropa liviana, sin calzado y en kilogramos con un solo decimal utilizando una balanza de pie. La altura se midió en centímetros, sin calzado y con un solo decimal. Con estos datos se calculó el índice de masa corporal (IMC) dividiendo kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros ($IMC = \text{peso [kg]} / \text{estatura}^2 [\text{m}^2]$). Para el consumo de alcohol se utilizó un

cuestionario estructurado basado en el Hispanic Community Health Study a partir de una adaptación para su uso en Argentina, (7) en la cual se diferenció el tipo de bebida alcohólica (vino, cerveza o ambas) y la cantidad de tragos por semana.

Definición de variables

Se definió como obesidad a la presencia de un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. El consumo de alcohol se clasificó según la intensidad en: no consumió, consumo moderado (hasta 7 tragos en la mujer y 14 en el hombre), consumo grave (8 o más en la mujer o 15 o más en el hombre) y consumo compulsivo (4 a 5 tragos en 2 horas). La hipercolesterolemia se definió con un $cLDL \geq 200 \text{ mg/dL}$ o uso de estatinas. La presencia de diabetes se definió por autorreporte o laboratorio previo con glucemia en ayunas mayor o igual que 126 mg/dL, o uso de insulina o antidiabéticos orales. Se definió como diabetes mal controlada a la presencia de HbA1c mayor que 12%.

Análisis estadístico

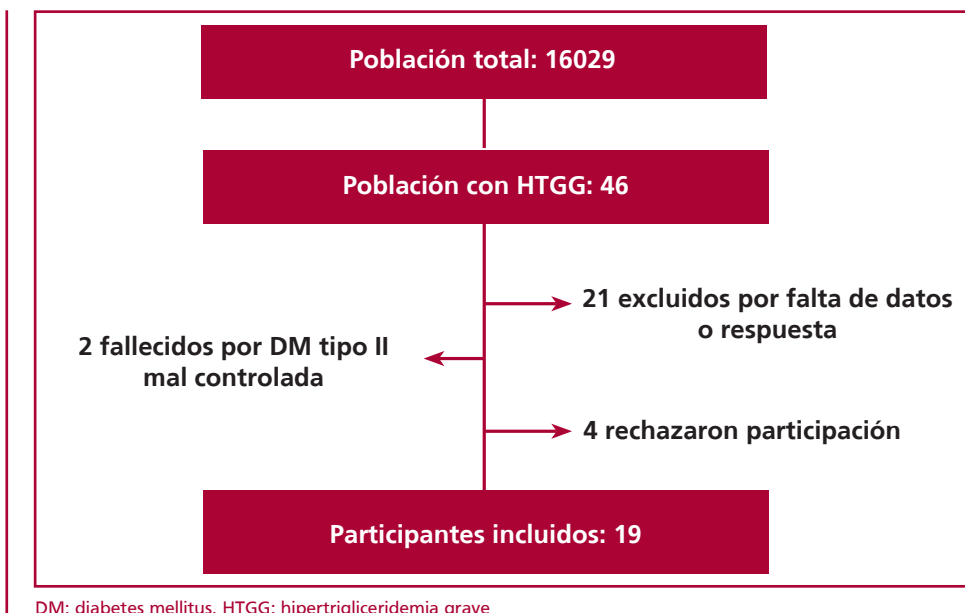
Se analizó la frecuencia y distribución de las variables a nivel global. Los datos categóricos se presentan en forma de porcentajes, y para los continuos se utiliza la media para la tendencia central y la desviación estándar (DE) para dispersión en caso de distribución normal. En el caso de los datos continuos de distribución distinta de la normal, se utilizaron como medidas de resumen la mediana para la tendencia central y el rango intercuartílico para la dispersión.

RESULTADOS

Participantes del estudio

La cantidad total de participantes analizada fue 16 029; 46 presentaron HTGG lo que representa una prevalencia total del 0,28% (IC 95% 0,20-0,40%) (IC 95% 0,20-0,40%). Finalmente, se contactó a 19 pacientes y se los incluyó en el análisis. (Figura 1) De los 46 pacientes iniciales y los 19 finalmente analizados, 10 y 3 respectivamente estaban internados al momento de la recolección de los datos. De los pacientes no contactados, 2 resultaron óbitos. Una de las pacientes presentaba virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en tratamiento con inhibidores de la proteasa, y diabetes no controlada (HbA1c 14,7%) y la causa de su fallecimiento fue sepsis a punto de partida de piel y partes blandas. El segundo caso de óbito correspondió a una paciente de 42 años con diabetes mal controlada (HbA1c 12,9%), insuficiencia renal crónica secundaria a la diabetes y con HTGG (mayor que 3000 mg/dL) en varias determinaciones, que falleció por cetoacidosis diabética. Cuatro pacientes no quisieron proporcionar datos; para 12, el número telefónico no correspondía con lo registrado en el sistema y los 9 restantes no presentaban datos de contacto en el sistema.

Las características basales de los 19 participantes se presentan en la Tabla 1; la edad media fue de 48,47 (DE ± 16), y el 84,2% eran hombres. La mediana de triglicéridos fue 1821 mg/dL (rango intercuartílico 917-7000 mg/dL) y 17 participantes (84,97%) presentaban hipercolesterolemia (colesterol total mayor que 200 mg/dL). Casi el 50% refirió consumo de alcohol; sin embargo, todos los patrones de consumo se clasificaron como moderados (hasta 7 tragos por semana en mujeres

Fig. 1. Flujograma de los pacientes incluidos en el estudio**Tabla 1.** Características basales de la población con hipertrigliceridemia

Variables categóricas, n (%)	
Hombres	16 (84,21)
Diabetes	13 (68,42)
Consumo de alcohol	9 (47,37)
Historia de hipercolesterolemia familiar	9 (47,37)
Historia de hipertrigliceridemia	8 (42,1)
Dolor abdominal recurrente	6 (31,58)
Dolor abdominal en la infancia	1 (5,26)
Pancreatitis alitiásica	1 (5,26)
Xantomas	0
Fibratos	4 (21)
Estatinas	5 (26)
Variables cuantitativas	
Edad, años (media ± DE)	48,47 ±16
IMC kg/m ² (mediana, RIC)	31 (21-45)
Hemoglobina glicosilada (media ± DE)	9,3 ±2,8
Colesterol total, mg/dL (mediana, RIC)	282 (166-721)
Colesterol HDL, mg/dL (media ± DE)	31 ±5,8
Triglicéridos, mg/dL (mediana, RIC)	1821 (917-7000)

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; RIC: rango intercuartílico

y hasta 14 en hombres). El 55% presentaba obesidad IMC ≥ 30 kg/m² y el 68%, diabetes tipo II. Con respecto a los antecedentes de dolor abdominal recurrente y crónico solo 6 participantes (31%) refirió la presencia de esos síntomas y se registró 1 caso de pancreatitis.

Nueve participantes se encontraban en tratamiento farmacológico, 4 con fibratos y 5 con estatinas.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se evidencia que la prevalencia de HTGG en un hospital de tercer nivel en Argentina es del 0,28% (IC 95% 0,20-0,40%). Este valor se encuentra en el extremo superior del rango reportado por diferentes series de estudios a nivel mundial. La prevalencia informada, si bien es baja, presenta una gran discrepancia y variabilidad de acuerdo con la región estudiada. Por ejemplo, en Japón, Tada *et al.* encontraron una prevalencia de HTGG del 0,3%; en Israel, Zafrir *et al.* una del 0,09%; en Noruega, Retterstøl *et al.* una del 0,13% y en Rusia, Karpov reportó solo el 0,037%. (8-11)

En el análisis detallado de nuestra muestra, observamos que la mediana del IMC es 31, lo que sugiere un disturbio metabólico subyacente asociado, independientemente de otras comorbilidades, y una probable causa de la HTGG. Esto se ha visto reflejado en el 52% (10/19) de los pacientes. Por otra parte, 3 pacientes presentaban una hemoglobina glicosilada mayor que 10%, sin obesidad. Estos datos son aún más altos que los reportados en el trabajo de Masson *et al.*, cuya población con HTGG presentó obesidad en el 38,6% y diabetes solo en el 28,1%. (12) Con respecto al uso de fármacos con asociación establecida con HTGG, 2 pacientes utilizaban inhibidores de la proteasa para control de su HIV. (3) De esta manera, podemos afirmar que el 79% (15/19) de los pacientes tamizados presentaban como potencial causa de su HTGG una condición secundaria. Con respecto a los cuatro pacientes restantes, dos de ellos presentaron una elevación transitoria de TG,

situación que puede ser consecuencia de no respetar el ayuno previo a la extracción, la ingesta de alcohol o el ejercicio físico; (3) 1 de los pacientes se encontraba bajo tratamiento tuberculostático en fase de mantenimiento con rifampicina e isoniazida, una droga que, según estudios en animales, podría estar relacionada con HTGG. (13) Por último, el participante restante cumplía los criterios de hiperlipemia combinada familiar, (14) ya que presentaba en sucesivos análisis sanguíneos colesterol total y TG elevados con un parentesco de primer grado con un perfil lipídico similar. Respecto a los resultados observados en cuanto a la subutilización del tratamiento farmacológico, este hallazgo es coincidente a lo reportado por el grupo de Masson et al., el cual afirma que solo el 21% de los pacientes recibían tratamiento para su trastorno lipídico (estatinas o fibratos). (12)

Como limitaciones a nuestro trabajo podemos mencionar que el período de estudio (2018-2021) está notablemente influenciado por la pandemia de COVID-19, lo que redujo la cantidad de consultas y extracciones sanguíneas. Una segunda limitación es que al estar el sistema de salud argentino fragmentado y segmentado, un hospital público de tercer nivel dependiente de la provincia de Buenos Aires no abarca el universo completo de pacientes que se atienden en este sistema, ya que, por otra parte, existe el sistema público de salud municipal, en el cual la falla principal es que estos sistemas no se encuentran interconectados y, por ende, no hay fluidez de información entre uno y otro. La tercera limitación está unida a lo expuesto anteriormente: al ser un hospital de tercer nivel, los pacientes ambulatorios son en su mayoría derivaciones desde los centros de atención primaria, o se trata de pacientes con múltiples comorbilidades que requieren atención multidisciplinaria, que no se puede lograr en el primer nivel; asimismo, en nuestro universo de estudio se encuentran pacientes internados, que *per se* presentan una complejidad intrínseca.

La sistematización y el continuo proceso de detección de los pacientes con HTGG, en base a los valores obtenidos del laboratorio, constituye una estrategia simple y accesible, que permite realizar la pesquisa en tiempo real de los pacientes afectados por esta dislipidemia.

Como conclusión, se encontró una prevalencia del 0,28%, la cual estuvo dentro del rango superior de lo esperado de acuerdo con los reportes previos. Probablemente nuestro valor en el extremo más alto dentro del rango pueda deberse al hecho de que nuestro estudio incluyó a pacientes ambulatorios e internados en un hospital de tercer nivel. Por otro lado, se destaca la subutilización de medicación para el tratamiento de esta dislipidemia grave con alto riesgo de pancreatitis, a pesar de que más de la mitad presentaban factores de riesgo cardiovascular.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-333. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e3182160726>
2. Stroes E, Moulin P, Parhofer KG, Rebours V, Löhr J-M, Averna M. Diagnostic algorithm for familial chylomicronemia syndrome. *Atheroscler Suppl* 2017;23:1-7. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.10.002>
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. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3213>
4. Simha V. Management of hypertriglyceridemia. *BMJ* 2020;371:m3109. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3109>
5. Esparza MI, Li X, Adams-Huet B, Vasandani C, Vora A, Das SR, et al. Very severe hypertriglyceridemia in a large US county health care system: Associated conditions and management. *J Endocr Soc* 2019;3:1595-607. <https://doi.org/10.1210/je.2019-00129>
6. Gonzales KM, Donato LJ, Shah P, Simha V. Measurement of apolipoprotein B levels helps in the identification of patients at risk for hypertriglyceridemic pancreatitis. *J Clin Lipidol* 2021;15:97-103. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.11.010>
7. Rubinstein AL, Irazola VE, Calandrelli M, Elorriaga N, Gutierrez L, Lanas F, et al. Multiple cardiometabolic risk factors in the Southern Cone of Latin America: a population-based study in Argentina, Chile, and Uruguay. *Int J Cardiol* 2015;183:82-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.01.062>
8. Tada H, Kawashiri M-A, Nakahashi T, Yagi K, Chujo D, Ohbatake A, et al. Clinical characteristics of Japanese patients with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol* 2015;9:519-24. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.05.004>
9. Zafzir B, Jubran A, Hijazi R, Shapira C. Clinical features and outcomes of severe, very severe, and extreme hypertriglyceridemia in a regional health service. *J Clin Lipidol* 2018;12:928-36. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.03.086>
10. Retterstøl K, Narverud I, Selmer R, Berge KE, Osnes IV, Ulven SM, et al. Severe hypertriglyceridemia in Norway: prevalence, clinical and genetic characteristics. *Lipids Health Dis* 2017;16. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0511-9>
11. Karpov Y, Comiskey Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:115. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0268-2>
12. Masson W, Rossi E, Siniawski D, Damonte J, Halsband A, Barolo R, Scaramal M. Severe hypertriglyceridemia. Clinical characteristics and therapeutic management. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30:217-23. <https://doi.org/10.1016/j.artere.2018.08.003>
13. Sarich TC, Adams SP, Zhou T, Wright JM. Isoniazid-induced hepatic necrosis and steatosis in rabbits: absence of effect of gender. *Can J Physiol Pharmacol*. 1997;75:1108-11. <https://doi.org/10.1139/y97-144>
14. Mata P, Alonso R, Ruiz-García A, Díaz-Díaz JL, González N, Gijón-Conde T, et al. Hiperlipidemia familiar combinada: documento de consenso. *Aten Primaria* 2014;46:440-6. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2014.04.013>