

Reporte de caso

Xantomas, la pieza clave para el diagnóstico de una hipertrigliceridemia grave

Xanthomas, the key piece for the diagnosis of a severe hypertriglyceridemia

Juanita González-Arango¹, Hernán Darío Aguirre² , Ana María Mejía³, María Del Pilar Márquez-Morón³, Elsa Bibiana Peña-Zuñiga⁴ 

Fecha correspondencia:

Recibido: diciembre 8 de 2017.

Revisado: julio 26 de 2018.

Aceptado: septiembre 11 de 2018.

Forma de citar:

González-Arango J, Aguirre HD, Mejía AM, Márquez del P, Peña-Zuñiga E. Xantomas, la pieza clave para el diagnóstico de una hipertrigliceridemia grave. Rev CES Med 2019; 33(1): 60-67.

[Open access](#)[© Derecho de autor](#)[Licencia creative commons](#)[Ética de publicaciones](#)[Revisión por pares](#)[Gestión por Open Journal System](#)DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesmedicina.33.1.7)[cesmedicina.33.1.7](#)

ISSN 0120-8705

e-ISSN 2215-9177

Sobre los autores:

1. Medicina interna. Universidad CES.

Comparte

**Resumen**

La hipertrigliceridemia grave es una entidad poco común que presenta complicaciones que varían desde xantomas eruptivos y lipemia retinalis hasta pancreatitis, la cual puede llegar a ser mortal. No hay valores absolutos de niveles de triglicéridos con los que los pacientes desarrollen complicaciones, por lo que es difícil determinar la necesidad de manejo intrahospitalario en pacientes asintomáticos. Presentamos el caso de un paciente de 47 años con hipertrigliceridemia grave, quien como único signo clínico presentaba xantomas generalizados. Se realiza una discusión del tema y revisión de la literatura.

Palabras clave: Hipertrigliceridemia; Xantomas eruptivos; Pancreatitis.

Abstract

Severe hypertriglyceridemia is a rare entity that presents complications ranging from eruptive xanthomas and lipemia retinalis to pancreatitis, which can be fatal. There are no absolute values of triglyceride levels with which patients develop complications, so it is difficult to determine the need for in-hospital management in asymptomatic patients. We present the case of a 47-year-old patient with severe hypertriglyceridemia, who presented generalized xanthomas as the only clinical sign. A discussion of the topic and review of the literature is made.

Key words: Hypertriglyceridemia, Eruptive xanthomas, Pancreatitis.

Introducción

La hipertrigliceridemia es una enfermedad común. Según el *National Health and Nutrition Examination Surveys* (por sus siglas en inglés, NHANES) la prevalencia de hipertrigliceridemia leve es hasta del 33 % y de 0,4 % para hipertrigliceridemia grave (1). En esta última se pueden presentar algunas complicaciones como xantomas eruptivos y lipemia retinalis, siendo la complicación más importante la pancreatitis que (2), cuando es grave, alcanza una mortalidad del 30 % (3).

No hay un valor claro del nivel de triglicéridos a partir del cual los pacientes desarrollen pancreatitis, lo que hace difícil la decisión de cuándo ameritan

2. Instituto Neurológico de Colombia Hospital General de Medellín.

3. Dermatóloga Hospital General de Medellín.

4. Dermatóloga, profesora Universidad CES.

manejo intrahospitalario (2). El manejo de los pacientes con hipertrigliceridemia y complicaciones es discutido, pero lo es más aún el manejo de los que presentan hipertrigliceridemia sin complicaciones agudas o graves.

A continuación, y con permiso del paciente, se expone un caso clínico de una hipertrigliceridemia grave con lesiones en piel, sin otras complicaciones y se realiza una discusión de la enfermedad, el caso y el manejo.

Reporte de caso

Paciente de 47 años de edad, residente en Medellín, trabaja como conductor de camión. Como antecedentes refería un episodio de pancreatitis aguda de aparente origen alcohólico hacía 2,5 años, consumía alcohol en grandes cantidades y reportaba antecedente familiar de padre con diabetes mellitus tipo 2. Consultó por un cuadro de cuatro meses de evolución que inició con aparición de lesiones en piel dolorosas y pruriginosas, ubicadas en cara anterior de la rodilla derecha, las cuales se generalizaron; refería la presencia de lesiones similares hace cuatro años, las cuales se autolimitaron. Asociado al cuadro refería fiebre no cuantificada, pérdida de peso no cuantificada, poliuria y polidipsia.

Fue valorado por los especialistas de dermatología quienes con la sospecha de un granuloma anular o una xantogranulomatosis diseminados, realizaron toma de biopsia y posterior estudio de química sanguínea y hospitalización.

Al examen físico se encontraron múltiples pápulas xantomatosas que conflúan formando placas con base eritematosa, dolorosas a la palpación, algunas de configuración anular, comprometiendo párpados, cuello posterior, brazos, codos, tórax anterior, abdomen, rodilla y palmas ([foto 1](#)).

No hay un valor claro del nivel de triglicéridos a partir del cual los pacientes desarrollen pancreatitis.



Foto1. Pápulas xantomatosas. Las cuales confluyen formando placas con base eritematosa, algunas de configuración anular (A: rodilla derecha, B: Espalda y brazos).

Se realizaron estudios paraclínicos que reportaron: colesterol total: 431 mg/dL; triglicéridos 7 589 mg/dL, lipoproteína de alta densidad (HDL): 15 mg/dL; lipoproteína de baja densidad (LDL) no calculable, no se realizó medición directa; glucemia: 247mg/dL; hemoglobina glicada (HbA1C) 11,94 %; amilasa y lipasa séricas normales. La ecografía de hígado y vía biliar reportó esteatosis hepática con colelitiasis sin colecistitis ([cuadro 1](#)).

Cuadro 1. Paraclínicos de ingreso

Lipasa 124U/L	Anticuerpos de VIH: No reactivo
Amilasas 35	Creatinina 0,83mg/dL
Bilirrubina conjugada: 0 mg/dl, Bilirrubina indirecta: 1,1mg/dl Total: 1,1mg/d	Plaquetas: 131 000 Hb: 16,7; Hematocrito: 40;9 Glóbulos blancos: 7 500 Neutrófilos 55 %; Linfocitos 37 %
BUN 15mg/dL	TSH 1,52mIU/L
PCR 1mg/dl	

BUN: nitrógeno ureico en la sangre; PCR: proteína C reactiva; VIH: Virus de inmunodeficiencia humana; Hb: Hemoglobina, TSH: Hormona estimuladora de la Tiroides.

Basados en la historia clínica, el examen físico y los resultados de laboratorios se hizo diagnóstico de hipertrigliceridemia muy grave y diabetes mellitus de novo.

La hipertrigliceridemia se evalúa con el nivel de triglicéridos séricos en ayunas. La guía NCEP ATP III define valores "muy altos" de triglicéridos cuando estos son mayores de 500 mg/dL, mientras que The Endocrine Society 2010 define hipertrigliceridemia grave con valores entre 1000 – 1999 mg/dL e hipertrigliceridemia muy grave con valores ≥ 2000 mg/dL.

Se inició manejo con heparina no fraccionada 5 000 UI subcutáneas cada ocho horas, insulina glargina 10 UI subcutáneas/día, gemfibrozilo 900 mg/día y metformina 850 mg cada 12 horas. Se tomó perfil lipídico a las 48 horas con una disminución del 31,2 % en el valor de triglicéridos y continuó hospitalizado por cinco días más. Fue dado de alta sin presentar complicaciones. El resultado de la biopsia de piel fue compatible con la sospecha diagnóstica ([foto 2](#)).

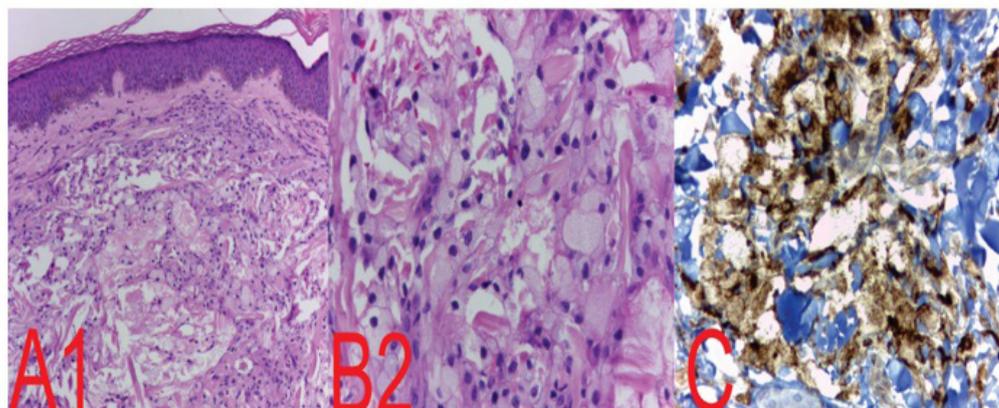


Foto 2. Biopsia de piel. Tinción H&E A1 40x, B2 100X: En la dermis reticular superficial se observa infiltrado intersticial, disperso compuesto principalmente por células histiocíticas con abundante citoplasma espumoso, acompañados por algunos linfocitos. C: marcadores de inmunohistoquímica, encontrando que las células espumosas fueron positivas para CD68 y CD163 y negativas para CD1a y S100, confirmando la naturaleza histiocítica.

Luego de 15 días de terapia presentaba los siguientes paraclínicos HDL 22 mg/dL, LDL no calculable, colesterol total 250 mg/dl, triglicéridos 1 575, observándose mejoría del perfil metabólico y sin complicaciones asociadas.

Discusión

La hipertrigliceridemia se evalúa con el nivel de triglicéridos séricos en ayunas. La guía NCEP ATP III define valores "muy altos" de triglicéridos cuando estos son mayores de 500 mg/dL, mientras que *The Endocrine Society 2010* define hipertrigliceridemia grave con valores entre 1000 – 1999 mg/dL e hipertrigliceridemia muy grave con valores ≥ 2000 mg/dL ([4](#)).

Las causas de la hipertrigliceridemia pueden dividirse en *primarias* y *secundarias*; los pacientes con hipertrigliceridemias graves generalmente tienen una superposición de ambas. La mayoría de causas secundarias están asociadas a diabetes y elevado consumo de alcohol (5) (cuadro 2).

Cuadro 2. Causas de hipertrigliceridemia

<i>Hipertrigliceridemia primaria:</i>	✓ Esteroides
• Hiperlipidemia familiar combinada	✓ Inhibidores de la proteasa reversa
• Hipertrigliceridemia familiar	✓ Antipsicóticos
• Disbetalipoproteinemia familiar	• Diabetes mellitus no tratada
• Quilomicronemia familiar y desordenes relacionados	• Alteraciones endocrinológicas
Suceptibilidad genética primaria	• Enfermedad renal
• Síndrome metabólico	✓ ERC avanzada (estadio 4-5)
• Diabetes mellitus tipo 2 tratada	✓ Síndrome nefrótico
<i>Hipertrigliceridemia secundaria:</i>	• Enfermedad hepática
• Consumo excesivo de alcohol	• Embarazo
• Inducido por medicamentos	• Enfermedades autoinmunes
✓ Tiazidas	• Hipotiroidismo
✓ Betabloqueadores (menos el carvedilol)	• Obesidad
✓ Estrógenos	• Mieloma múltiple
✓ Isotretinoína	

Cuando los niveles de triglicéridos son muy elevados los pacientes pueden presentar xantomas y xantelasmas, los cuales se aprecian frecuentemente con valores de triglicéridos entre 1 500 y 2 000 mg/dL y, en ocasiones, síntomas abdominales compatibles con pancreatitis.

Modificado de: Berglund L. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep;97(9):2969–89.

El enfoque diagnóstico debe iniciar con la identificación de la causa, sea primaria o secundaria, basados en la historia clínica, el examen físico y las ayudas diagnósticas para así poder dar un adecuado manejo y seguimiento (4).

La anamnesis siempre se debe enfocar en historia familiar de condiciones similares o en la historia personal de enfermedad coronaria prematura e indagar por causas secundarias como una diabetes mal controlada o el uso de medicamentos relacionados (6).

Al examen físico la mayoría de pacientes no presentan signos ni síntomas que orienten hacia la hipertrigliceridemia (6,7). Cuando los niveles de triglicéridos son muy elevados los pacientes pueden presentar xantomas y xantelasmas, los cuales se aprecian frecuentemente con valores de triglicéridos entre 1 500 y 2 000 mg/dL y, en ocasiones, síntomas abdominales compatibles con pancreatitis (8).

Es importante buscar signos compatibles con una causa secundaria. El paciente presentaba cambios en la piel que sugerían claramente una alteración metabólica, la cual fue confirmada con una biopsia de piel compatible con xantomas y aunque en el momento no tenía síntomas abdominales sí tenía historia de una pancreatitis de causa no clara.

Los exámenes iniciales de laboratorio permiten determinar la magnitud de la dislipidemia y descartar posibles causas secundarias. Si la anamnesis, el examen físico y las pruebas de laboratorios no ofrecen pistas que indiquen una causa secundaria, debe sospecharse una enfermedad hereditaria o una superposición de ambas (9). En este caso se identificaron causas secundarias claras que podrían explicar gran parte de su hipertrigliceridemia, sin descartar una entidad genética de base, la diabetes de novo y el consumo de alcohol.

Para el manejo de la hipertrigliceridemia severa existen cambios en el estilo de vida, medicamentos para tratamiento a largo plazo y medidas urgentes. La pérdida de peso en pacientes obesos (9), el ejercicio aeróbico, evitar el consumo de alcohol (4) y de comidas ricas en grasas (y limitarlas a 5-40 gr/día en pacientes con hipertrigliceridemias severas y muy severas), son recomendaciones que se deben dar a todos los pacientes. Adicionalmente, el control de otros factores de riesgo cardiovascular como la suspensión del consumo de cigarrillo, el buen manejo de la hipertensión y la diabetes pueden ayudar a mejorar el perfil metabólico (10).

Las dos grandes intenciones con el tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia severa son: prevenir episodios de pancreatitis y disminuir el riesgo cardiovascular (4).

En cuanto al riesgo cardiovascular la evidencia es contradictoria. No hay información fuerte que demuestre que el tratamiento de la hipertrigliceridemia disminuya la mortalidad cardiovascular, pero su tratamiento se ha asociado con menos incidencia de eventos cardiovasculares no fatales, principalmente en pacientes con diabetes (11). La mayoría de pacientes de alto riesgo cardiovascular con hipertrigliceridemia está en tratamiento con estatinas de moderada o alta intensidad por otras alteraciones en el perfil lipídico, principalmente el C-LDL y no por la hipertrigliceridemia como tal (12).

El riesgo de pancreatitis asociada a hipertrigliceridemia se presenta cuando hay valores por encima de 1 000 mg/dL (4) y representa el 1 y 4 % de todas las pancreatitis, siendo esta la tercera causa más común (8). En los pacientes que tienen triglicéridos mayores a 1 000 mg/dL, la incidencia de pancreatitis es del 5 % y aumenta a 10 a 20 % con niveles mayores de 2 000 mg/dL (13).

Como los niveles de triglicéridos aumentan post-ingesta se ha propuesto que la indicación de tratamiento inicie desde niveles en ayunas mayores de 886 mg/dL. El objetivo del tratamiento es conseguir valores menores de 500 mg/dL (14). Para esto hay varias opciones farmacológicas y no farmacológicas. En relación a las primeras se cuenta con medicamentos como fibratos, niacina y estatinas (15).

Los fibratos son los medicamentos más potentes para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, con resultados desde las primeras dos semanas y un pico máximo de acción entre seis y ocho semanas después de iniciado el tratamiento; pueden disminuir el valor de triglicéridos de 30 a 50 % del valor inicial y se ha asociado a aumento en los niveles de HDL (4,6).

El inicio de acción tardío de los fibratos obliga a adicionar medidas más rápidas y efectivas, las más importantes son la plasmaféresis, la insulina y la heparina (2). La plasmaféresis está indicada en el tratamiento de la hipercolesterolemia severa asociada a elevación de mayor de tres veces el valor de referencia de las enzimas

Los fibratos son los medicamentos más potentes para el tratamiento de la hipertrigliceridemia, con resultados desde las primeras dos semanas y un pico máximo de acción entre seis y ocho semanas después de iniciado el tratamiento. El inicio de acción tardío de los fibratos obliga a adicionar medidas más rápidas y efectivas, las más importantes son la plasmaféresis, la insulina y la heparina.

pancreáticas (16). Existe amplia evidencia que demuestra excelentes resultados con este tratamiento, con disminución de los triglicéridos entre el 40 y 94 % con respecto al valor inicial (17,18).

La insulina es otro medicamento efectivo en el tratamiento de la hipertrigliceridemia severa, debido a que aumenta la actividad de la lipoproteína lipasa encargada de la degradación de los quilomicrones y VLDL a ácidos grasos libres y glicerol, además de inhibir la lipasa sensible a hormonas de los adipocitos. Hay varios esquemas de administración y el más conocido es la infusión continua de insulina regular a dosis de 0,1-0,3 U/kg/h; si la glicemia está por debajo de 200 mg/dL se debe administrar simultáneamente dextrosa al 5 % y tomar glucometrías cada hora mientras dura la infusión (19,20).

Existe evidencia que sugiere superioridad de la infusión de insulina comparada con la insulina subcutánea, pero no se ha realizado ningún estudio que las compare directamente (21). Basado en el estado clínico, la ausencia de pancreatitis y los posibles efectos adversos que tiene la infusión de insulina al paciente se le inició un esquema de insulina basal subcutánea.

La plasmaféresis está indicada en el tratamiento de la hipercolesterolemia severa asociada a elevación de mayor de tres veces el valor de referencia de las enzimas pancreáticas.

Las heparinas se han usado en conjunto con la insulina para el manejo de la hipertrigliceridemia. Estas estimulan la liberación endotelial de la lipoproteína lipasa a la circulación y aumentan la degradación de los triglicéridos (22). La combinación de estos medicamentos es reportada como adecuada y exitosa, la mayoría de ellos usan infusión de insulina intravenosa más heparina subcutánea 5 000 U cada 12 horas (23). Sin embargo, hay evidencia que demuestra que la heparina, además de la liberación de la lipoproteína lipasa genera aumento de la degradación de esta enzima mediada por el hígado con posterior depleción de la misma (24).

No hay ensayos clínicos que comparen la eficacia de insulina con o sin heparina con la plasmaféresis para el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave, por lo cual la elección del tratamiento se basa en la disponibilidad y preferencia.

En este paciente se usó un esquema de insulina basal sumado a heparinas de bajo peso molecular por las condiciones clínicas y la disponibilidad que se tenía y a pesar de tener valores de triglicéridos mayores a 2 000 mg/dL en ningún momento desarrolló síntomas abdominales o elevación de lipasa/amilasa. Durante la observación los valores de laboratorios disminuyeron con el tratamiento.

Lo anterior nos lleva a pensar que pacientes con hipertrigliceridemia muy severa sin complicaciones inminentes en los que se defina necesidad de hospitalización pueden ser manejados en salas generales, sin infusiones venosas; aunque se necesitan estudios que lo comprueben parece ser costo-efectivo y seguro.

Conflictos de intereses

Los autores declaramos que no tenemos conflicto de interés alguno con la presentación y no recibimos financiación alguna

Bibliografía

1. Tóth PP, Potter D, Ming EE. Prevalence of lipid abnormalities in the United States: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2006. *J Clin Lipidol.* 6(4):325-30.

2. Schaefer EW, Leung A, Kravarusic J, Stone NJ. Management of severe hypertriglyceridemia in the hospital: a review. *J Hosp Med.* 2012 May-Jun;7(5):431-8.
3. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1972-81.
4. 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 Sep;97(9):2969-89.
5. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am.* 1990 Dec;19(4):783-91.
6. Brunzell JD. Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2007 Sep;357(10):1009-17.
7. Brunzell JD, Bierman EL. Chylomicronemia syndrome. Interaction of genetic and acquired hypertriglyceridemia. *Med Clin North Am.* 1982 Mar;66(2):455-68.
8. Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 1995 Dec;90(12):2134-9.
9. Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, Kreisberg RA, Havel RJ, Frost PH, et al. Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jun;85(6):2089-112.
10. Gotto AM. Hypertriglyceridemia: risks and perspectives. *Am J Cardiol.* 1992 Dec 14;70(19):19H-25H.
11. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. *Cochrane database Syst Rev.* 2016;11:CD009753.
12. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010 Apr 29;362(17):1563-74.
13. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol.* 2014 Mar;48(3):195-203.
14. 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.
15. Lederle FA, Bloomfield HE. Drug treatment of asymptomatic hypertriglyceridemia to prevent pancreatitis: where is the evidence? *Ann Intern Med.* 2012 Nov 6;157(9):662-4.
16. Stefanutti C, Di Giacomo S, Labbadia G. Timing clinical events in the treatment of pancreatitis and hypertriglyceridemia with therapeutic plasmapheresis. *Transfus Apher Sci.* 2011 Aug;45(1):3-7.

17. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Bolaman Z. Plasma exchange in severe hypertriglyceridemia a clinical study. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. 2006 Jun;34(3):253–7.
18. Iskandar SB, Olive KE. Plasmapheresis as an adjuvant therapy for hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *Am J Med Sci*. 2004 Nov;328(5):290–4.
19. Mikhail N, Trivedi K, Page C, Wali S, Cope D. Treatment of severe hypertriglyceridemia in nondiabetic patients with insulin. *Am J Emerg Med*. 2005 May;23(3):415–7.
20. Jabbar MA, Zuhri-Yafi MI, Larrea J. Insulin therapy for a non-diabetic patient with severe hypertriglyceridemia. *J Am Coll Nutr*. 1998 Oct;17(5):458–61.
21. Afari ME, Shafqat H, Shafi M, Marmoush FY, Roberts MB, Minami T. Hypertriglyceridemia-Induced Pancreatitis: A Decade of Experience in a Community-Based Teaching Hospital. *R I Med J (2013)*. 2015 Dec 1;98(12):40–3.
22. Korn ED. Clearing factor, a heparin-activated lipoprotein lipase. I. Isolation and characterization of the enzyme from normal rat heart. *J Biol Chem*. 1955 Jul;215(1):1–14.
23. Jain P, Rai R-R, Udawat H, Nijhawan S, Mathur A. Insulin and heparin in treatment of hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2007 May 14;13(18):2642–3.
24. Näsström B, Stegmayr B, Gupta J, Olivecrona G, Olivecrona T. A single bolus of a low molecular weight heparin to patients on haemodialysis depletes lipoprotein lipase stores and retards triglyceride clearing. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jun;20(6):1172–9.