

La actividad de la lipoproteína lipasa marca el diagnóstico cuando la genética no es concluyente. Desafíos para su medida

Lipoprotein lipase activity marks the diagnosis when genetics is inconclusive. Challenges for its measurement

Dr. Gregorio Fariña¹, Dra. Camila Spagnuolo¹, Dra. Magalí Barchuk^{1,2}, Dra. Valeria Zago^{1,2},
Dr. Juan Patricio Nogueira^{3,4}, Dra. Gabriela Berg^{1,2}

¹ Universidad de Buenos Aires (UBA), Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

² Universidad de Buenos Aires (UBA), CONICET, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

³ Centro de Investigaciones en Endocrinología, Nutrición y Metabolismo, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina.

⁴ Universidad Internacional de las Américas, San José, Costa Rica.

Resumen

La lipoproteína lipasa (LPL) es la enzima clave en el catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), ya que permite el flujo de ácidos grasos hacia los tejidos que los utilizan o almacenan. El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF), también denominado síndrome de hiperquilomicronemia familiar, es una enfermedad genética rara, caracterizada por hipertrigliceridemia grave a causa de déficit en el catabolismo de los quilomicrones, lo que lleva a la acumulación de partículas ricas en triglicéridos (TG) y a complicaciones como pancreatitis, xantomas y lipemia retinalis. Las mutaciones más comunes que pueden encontrarse en genes relacionados con el SQF incluyen LPL, APOC2, APOA5, LMF1 y GPIHBP1, aunque en un 30% de los casos no se identifican variantes genéticas causales. Sumado a esta problemática, los puntajes actualmente utilizados no están validados en nuestra población.

Cuando la clínica es compatible, pero la genética no es concluyente, la medición de la actividad de LPL se vuelve crucial para el diagnóstico de SQF. Sin embargo, las técnicas empleadas aún no están estandarizadas globalmente y existe alta variabilidad metodológica entre laboratorios. Además, los puntos de corte utilizados para diferenciar el SQF de otras condiciones con hipertrigliceridemia grave varían entre laboratorios, lo que complica aún más la interpretación de los resultados. Es crucial la estandarización y la validación del método y la definición de los valores de corte en cada laboratorio de referencia que mida la actividad de LPL.

Palabras clave: síndrome de quilomicronemia familiar, lipoproteína lipasa, punto de corte.

Abstract:

Lipoprotein lipase (LPL) is a key enzyme in the catabolism of triglyceride-rich lipoproteins (TRLs) facilitating the transport of fatty acids to the tissues that use or store them. Familial chylomicronemia syndrome (FCS), also known as familial hyperchylomicronemia syndrome, is a rare genetic disorder characterized by severe hypertriglyceridemia due to a deficit in chylomicron catabolism, leading to the accumulation of TG-rich particles and complications such as pancreatitis, xanthomas, and lipemia retinalis. The most common mutations found in genes associated with FCS include LPL, APOC2, APOA5, LMF1, and GPIHBP1, although in 30% of cases, no causal genetic variants are identified. Additionally, clinical scores can be used but they are not currently validated in our population.

When the clinical presentation is compatible but genetics are inconclusive, measuring LPL activity becomes crucial for diagnosing FCS. However, the techniques used are not globally standardized, with high methodological variability between laboratories. Additionally, the cut-off points used to differentiate FCS from other conditions with severe hypertriglyceridemia vary between labs, further complicating the interpretation of results. It is crucial to standardize and validate the method and define the cut-off points in each reference laboratory that measures LPL activity.

Keywords: familial chylomicronemia syndrome, lipoprotein lipase, cut-off point.

Recibido: 20 de junio de 2025.

Los autores no declaran conflictos de interés.

Correspondencia: gaberg@ffyba.uba.ar

INTRODUCCIÓN

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT), grupo de lipoproteínas constituido por los quilomicrones (QM) y las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), son partículas lipídicas complejas cuya principal función es transportar triglicéridos (TG) en la circulación desde los sitios de absorción o síntesis hasta los tejidos que los utilizan o almacenan. La principal responsable del catabolismo de las LRT es la enzima lipoproteína lipasa (LPL), que hidroliza los TG contenidos en los QM y las VLDL generando ácidos grasos libres. Si bien la LPL también degrada TG provenientes tanto de la síntesis exógena (QM) como endógena (VLDL), el déficit de actividad de la LPL afecta, en primer lugar, el catabolismo de los QM.¹ La actividad de la LPL depende no solo de la correcta expresión del gen que la codifica, sino también de diversos activadores e inhibidores. Entre los factores que regulan positivamente la expresión génica se encuentra la insulina y los receptores activados por el factor proliferador de peroxisomas, especialmente el gamma. Sin embargo, la regulación postranscripcional, mediada por distintos activadores e inhibidores, es la más significativa. Hasta el momento, se reconocen cuatro activadores principales: la apolipoproteína (Apo) AV, la ApoCII, el glicosilfosfatidilinositol anclado a la lipoproteína de alta densidad-proteína de unión 1 (GPIHBP1) y el factor 1 de maduración de lipasas (LMF1).¹ Dentro de los inhibidores, se destacan la ApoCIII y las proteínas similares a la angiopoyetina tipo 3 y 4 (ANGPTL 3 y 4).² Dada esta importante regulación postraducciona, la medición de las concentraciones de LPL no refleja completamente su actividad final.^{1,3}

El síndrome de quilomicronemia familiar (SQF) es una alteración hereditaria autosómica recesiva muy poco frecuente (1-3 pacientes en 1 000 000 de habitantes), que se caracteriza por hipertrigliceridemia grave, consecuencia del déficit del catabolismo de las lipoproteínas de síntesis intestinal, con su consiguiente acumulación en el plasma.¹ La acumulación de estas partículas grandes y cargadas de TG en la circulación origina, además de la presencia de un suero lechoso en los pacientes portadores de esta enfermedad, manifestaciones clínicas características, como xantomas eruptivos en tronco y extremidades, lipemia retinalis, dolor

abdominal recurrente, hepatoesplenomegalia y pancreatitis aguda o recurrente; esta última es la mayor causa de morbimortalidad en los pacientes.³

En la bibliografía publicada hasta el momento se informa que las alteraciones genéticas más frecuentes en el SQF son mutaciones con pérdida de función en los genes LPL (60- 80%), APOC2 (5%), APOA5 (10%), LMF-1 (1%) y GPIHBP1 (5%).⁴ Estos datos provienen principalmente de estudios en población europea o de América del Norte; sin embargo, una publicación reciente mostró que la frecuencia de presentación de las distintas variantes difiere al estudiar población europea de origen surasiático, que mostró esta distribución: LPL (46%), GPIHBP1 (30%), LMF1 (11%), APOA5 (9%) y APOC2 (4%).⁵ Es importante destacar que, aun realizando un estudio genético dirigido, en aproximadamente el 30% de los pacientes no se encuentra la variante causal, lo que dificulta el diagnóstico de SQF y su diferenciación de la otra causa genética de hipertrigliceridemia grave, el síndrome de quilomicronemia multifactorial (SQM).⁶ Este último incluye polimorfismos que afectan a genes involucrados en la síntesis o el catabolismo de la lipoproteínas ricas en TG (LRT) o pacientes heterocigotas para alguno de los 5 genes canónicos del SQF.⁷ Dada la dificultad que presenta el diagnóstico de esta patología, se han propuesto diferentes sistemas de puntuación que intentan identificar casos “probables”, “improbables” o “muy improbables”, entre los que se destacan los puntajes de Moulin,⁸ de Brisson⁹ y el recientemente publicado *North American Familial Chylomicronemia Score* (NAFCS).¹⁰ Si bien estos puntajes son indicativos, no son concluyentes y, en algunos casos, presentan resultados contradictorios con la genética. Asimismo, estos puntajes no se han validado en la población argentina ni latinoamericana, lo que puede limitar su aplicabilidad directa en nuestro medio. Esto es especialmente relevante en el caso del NAFCS, que incluye entre las variables el índice de masa corporal, lo que podría estar sujeto a variaciones étnicas.

La actividad de la LPL ha servido en muchos estudios clínicos para la incorporación de pacientes; por ejemplo, en el estudio APPROACH, un ensayo clínico que evaluó el oligonucleótido antisentido dirigido contra la ApoC-III (volanesorsen). En

ese estudio, el 21% de los pacientes no presentaba variantes genéticas definidas, pero fueron incluidos dados su fenotipo clínico y una actividad de la LPL inferior al 20% respecto de la población sana.¹¹ El reciente consenso clínico conjunto de expertos de la *National Lipid Association* y la *American Society for Preventive Cardiology* para el reconocimiento y tratamiento de la quilomicronemia persistente incluye una actividad de LPL inferior al 20% como herramienta para identificar casos de hiperquilomicronemia persistente con riesgo muy alto de pancreatitis, comparable al riesgo en pacientes con SQF.¹² En estos casos, la medición de la actividad de la LPL se presenta como una herramienta diagnóstica precisa,¹³ aunque su estandarización resulta compleja debido a la elevada heterogeneidad entre técnicas y laboratorios.

MUESTRA DE ELECCIÓN

Es importante tener en cuenta que la elección de la muestra biológica es un factor crítico. La muestra de elección para la determinación de la actividad de la LPL no es suero, plasma ni sangre entera, sino el plasma posheparina (PPH). Este se obtiene 10 minutos después de la administración intravenosa de heparina, que en nuestro caso corresponde a una dosis de 60 UI/kg. La heparina provoca la liberación de diversas enzimas lipolíticas unidas al endotelio vascular, entre ellas, la LPL. Debido a la presencia de lipasa hepática (LH) —otra enzima con actividad TG hidrolasa— en el PPH, será necesario realizar el ensayo en presencia de inhibidores específicos.

VARIABILIDAD METODOLÓGICA

El primer ensayo informado para la determinación de la actividad de la LPL se basó en un método radiométrico, que utiliza emulsiones de trioleína marcadas con tritio.¹⁴ Este ensayo requiere el uso de radioisótopos, equipos especializados y procedimientos manuales complejos, incluida la sonicación de las muestras, incubaciones controladas y la aplicación de inhibiciones enzimáticas específicas, que aumentan la variabilidad intra e interensayo y reducen la reproducibilidad.

A pesar de que han transcurrido cinco décadas desde la publicación del primer ensayo para medir la actividad de la LPL, esta prueba no está disponible

de forma comercial. El ensayo continúa siendo una técnica manual, desarrollada como un método *in house*, que muestra una elevada variabilidad interlaboratorio. Como consecuencia, cada centro de investigación que la implementa debe validarla de manera independiente y establecer sus propios valores de referencia o puntos de corte, lo que limita su estandarización y aplicabilidad clínica a gran escala. Uno de los principales desafíos para su estandarización radica en la complejidad metodológica de los ensayos. A pesar de estas limitaciones, la mayoría de los ensayos utilizados alrededor del mundo continúan empleando como base esta metodología.^{9,15,16}

Más recientemente, Di Filippo *et al.* diseñaron un método con el uso de VLDL humanas separadas por ultracentrifugación como sustrato natural.¹⁷ En este método, la actividad se mide indirectamente a través de la liberación de ácidos grasos no esterificados tras la incubación con el PPH, y se calcula por diferencia con la actividad de LH. Este método tiene como principal desventaja el uso de VLDL, que exige para cada ensayo el aislamiento de la lipoproteína a partir de plasma humano por ultracentrifugación, lo que introduce variabilidad en el sustrato. Alternativamente, se ha desarrollado un método fluorométrico con un sustrato análogo,¹⁵ aunque presenta limitaciones en sensibilidad y especificidad para muestras humanas y requiere el uso de un péptido de apoCII como cofactor y otro con el extremo terminal de la proteína ANGPTL4 como inhibidor para poder medir la actividad de la LPL con especificidad.

La amplia variabilidad entre los métodos empleados para medir la actividad de la LPL constituye un obstáculo clave para su estandarización entre laboratorios.

Estas diferencias no se limitan únicamente al tipo de sustrato utilizado (VLDL humana o emulsión artificial), sino que también comprenden los procedimientos de activación (como el uso de ApoC-II sintética o suero humano inactivado), los enfoques para la inhibición selectiva (por ejemplo, mediante el fragmento N-terminal de ANGPTL4) y las estrategias de cuantificación empleadas (medición de radioactividad, fluorescencia o liberación de AGL).

PUNTOS DE CORTE

La utilidad clínica de la medición de la actividad de LPL se ve aún más complejizada por la necesidad de diferenciar adecuadamente a los pacientes con SQF de aquellos con otras condiciones que también cursan con alteraciones en dicha actividad, como el SQM. Para lograrlo, es imprescindible establecer puntos de corte específicos adaptados a cada laboratorio. Sin embargo, las diferencias entre las poblaciones estudiadas por los distintos centros impiden su comparación directa, lo que limita significativamente la posibilidad de extrapolar los valores de referencia entre laboratorios.

Para establecer los puntos de corte, es preciso contar con datos de pacientes normotriglicéridémicos y pacientes genéticamente confirmados como SQF o SQM. A partir de los datos de actividad de la LPL en cada uno de los grupos, se obtienen valores de corte con el uso de curvas ROC, estableciendo los valores verdaderamente positivos y verdaderamente negativos. Así, en nuestro laboratorio, el valor que diferencia el SQF del SQM resultó ser el que corresponde al 25% de la actividad de los normotriglicéridémicos (8.6 mUI), a diferencia de lo que señalan trabajos previos que sugieren considerar el 20% de la actividad de los normotriglicéridémicos.¹¹

Para identificar SQF, algunos autores¹⁶ establecieron su valor de corte en 25% de la actividad de la LPL de pacientes con SQM, lo cual demuestra lo inapropiado de realizar una comparación entre valores de corte entre laboratorios. En la Tabla 1 se muestran los principales métodos utilizados actualmente para la identificación de pacientes con SQF y los valores de corte.

ENSAYO FUNCIONAL

En nuestro laboratorio, hemos validado un ensayo funcional *in vitro* que nos permite identificar si el paciente carece de actividad de LPL o de alguno de sus principales cofactores, como ApoCII y ApoAV. El ensayo, que consiste en la incubación en paralelo de PPH y sustrato con y sin agregado de suero humano sano como fuente de cofactores, nos ha permitido identificar numerosos casos en los que el defecto fundamental se encontraba en la ApoCII o bien en la ApoAV.¹⁸

CONCLUSIONES

Al día de hoy, son pocos los laboratorios en el mundo que miden actividad de LPL,^{9,15-17} y el nuestro es el único de Latinoamérica que lo hace. Esto nos permite concentrar la medida de las muestras de la región con el mínimo error, utilizando los mismos valores de corte, e identificar nuevas variantes genéticas propias, no informadas previamente. En este sentido, recientemente hemos podido identificar una nueva variante en APOA5¹⁸ y una en GPIHBP1.¹⁹ Esto nos permitirá tener un registro de la variabilidad genética latinoamericana, que, probablemente, no coincida en frecuencia con las informadas en la población europea, de América del Norte o asiática.

Por ello, aunque la actividad de la LPL es una herramienta diagnóstica poderosa y, en ciertos casos, insustituible, su uso clínico sigue restringido por las dificultades técnicas, la escasa disponibilidad de laboratorios entrenados y la falta de consenso metodológico. Avanzar hacia su estandarización y validación intercentros es esencial para integrar esta determinación en algoritmos diagnósticos

Tabla 1. Comparación entre métodos

	Brisson D et al. ⁹	Rioja J et al. ¹⁶	Di Filippo M et al. ¹⁷	Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis, FFyB, UBA ²⁰
Sustrato	Emulsión de TG marcadores con 14C estabilizada con fosfolípidos	Emulsión de TG marcado con 3H estabilizada con fosfolípidos + emulsión comercial (Intralipid®)	VLDL aisladas por ultracentrifugación	Emulsión de TG marcada con 3H estabilizada con fosfolípidos
Criterio diagnóstico para SQF	< 20% mediana NTG	< 25% mediana SQM	< 20% mediana NTG	< 25% mediana NTG
Muestra	Plasma posheparínico			

NTG, normotriglicéridémicos; SQF, síndrome de quilomicronemia familiar; SQM, síndrome de quilomicronemia multifactorial; TG, transportar triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de baja densidad.

de hipertrigliceridemia grave y para mejorar la selección de pacientes candidatos a terapias específicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Basu D, Goldberg IJ. Regulation of lipoprotein lipase-mediated lipolysis of triglycerides. *Curr Opin Lipidol* 31:154-160, 2020.
2. Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 297:E271-288, 2009.
3. Wu SA, Kersten S, Qi L. Lipoprotein Lipase and Its Regulators: An Unfolding Story. *Trends Endocrinol Metab* 32:48-61, 2021.
4. Hegele RA, Berberich AJ, Ban MR, et al. Clinical and Biochemical Features of Different Molecular Etiologies of Familial Chylomicronemia. *J Clin Lipidol* 12:920-927.e4, 2018.
5. Bashir B, Downie P, Forrester N, et al. Ethnic Diversity and Distinctive Features of Familial versus Multifactorial Chylomicronemia Syndrome: Insights From the UK FCS National Registry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 44:2334-2346, 2024.
6. Bashir B, Kwok S, Wierzbicki AS, et al. Validation of the Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) Score in an Ethnically Diverse Cohort from UK FCS Registry: Implications for Diagnosis and Differentiation from Multifactorial Chylomicronemia Syndrome (MCS). *Atherosclerosis* 391:117476, 2024.
7. Spagnuolo CM, Hegele RA. Etiology and Emerging Treatments for Familial Chylomicronemia Syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab* 19:299-306, 2024.
8. Moulin P, Dufour R, Aversa M, et al. Identification and Diagnosis of Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS): Expert Panel Recommendations and Proposal of an FCS Score. *Atherosclerosis* 275:265-272, 2018.
9. Brisson D, Larouche M, Chebli J, et al. Correlation Between Chylomicronemia Diagnosis Scores and Post-Heparin Lipoprotein Lipase Activity. *Clin Biochem* 114:67-72, 2023.
10. Hegele RA, Ahmad Z, Ashraf A, et al. Development and validation of clinical criteria to Identify Familial Chylomicronemia Syndrome (FCS) in North America. *J Clin Lipidol* 19:83-94, 2025.
11. Blom DJ, O'Dea L, Digenio A, et al. Characterizing Familial Chylomicronemia Syndrome: Baseline data of the APPROACH study. *J Clin Lipidol* 12:1234-1243.e5, 2018.
12. Saadatagah S, Larouche M, Naderian M, et al. Recognition and Management of Persistent Chylomicronemia: A joint Expert Clinical Consensus by the National Lipid Association and the American Society for Preventive Cardiology. *J Clin Lipidol* S1933-2874(25)00065-0, 2025.
13. Hegele RA. Is Genetic Testing in Hypertriglyceridemia Useful? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 42:1468-1470, 2022.
14. Nilsson-Ehle P, Tornquist H, Belfrage P. Rapid Determination of Lipoprotein Lipase Activity in Human Adipose tTissue. *Clin Chim Acta* 42: 383-390, 1972.
15. Oldham D, Wang H, Mullen J, et al. Using Synthetic ApoC-II Peptides and nAngptl4 Fragments to Measure Lipoprotein Lipase Activity in Radiometric and Fluorescent Assays. *Front Cardiovasc Med* 9:926631, 2022.
16. Rioja J, Ariza MJ, Benítez-Toledo MJ, E, et al. Role of Lipoprotein Lipase Activity measurement in The Diagnosis of Familial Chylomicronemia Syndrome. *J Clin Lipidol* 17:272-280, 2023.
17. Di Filippo M, Marçais C, Charrière S, et al. Post-Heparin LPL Activity Measurement Using VLDL as a Substrate: A New Robust Method for Routine Assessment of Plasma Triglyceride Lipolysis Defects. *PLoS One* 9:e99721, 2014.
18. Gutiérrez J, Castaño P, Fariña G, et al. Familial Chylomicronemia Syndrome Caused by Two Genetic Variants in the APOA5 Gene: Severe Hypertriglyceridemia that Complicates Pregnancy. *J Clin Lipidol* S1933-2874(24)00304-0, 2025.
19. González, A, Arroyo-Ripoll O, García-Ramos A, et al. A Novel Homozygous Variant in GPIHBP1: A Case Series of Familial Chylomicronemia Syndrome from Colombia. *J Clin Lipidol*, 2025.
20. Miksztowicz V, Schreier L, McCoy M, et al. Role of SN1 Lipases on Plasma Lipids in Metabolic Syndrome and Obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34:669-675, 2014.