

# Impacto de las dislipidemias en el riesgo cardiovascular

## Impact of dyslipidemia on cardiovascular risk

<sup>1</sup>Anthony Ricardo Chiluisa Mancheno, MD<sup>1</sup> <sup>2</sup>María José Fiallos Reinoso, MD<sup>2</sup> <sup>3</sup>Valeria Alexandra González Villacreces, MD<sup>2</sup> <sup>4</sup>Pablo César Estrella Camacho, MD<sup>3</sup> <sup>5</sup>Roberth Santiago Pineda Narváez, MD<sup>4</sup> <sup>6</sup>María Patricia Vázquez Verdugo, MD<sup>5</sup> <sup>7</sup>Jorge Luis Roblez Arias, MD<sup>6</sup> <sup>8</sup>Carolina Salomé Jaramillo Martínez, MD<sup>7</sup> <sup>9</sup>Kevin Daniel Carrillo Bravo, MD<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Médico General. Universidad Técnica de Ambato.

<sup>2</sup>Posgradista de Anestesiología. Universidad de las Américas UDLA.

<sup>3</sup>Médico Cirujano. Pontificia Universidad Católica Del Ecuador.

<sup>4</sup>Universidad Técnica del Norte como Médico Ocupacional.

<sup>5</sup>Médico Residente de Emergencias. Hospital Homero Castanier Crespo.

<sup>6</sup>Médico General. Universidad Nacional de Chimborazo.

<sup>7</sup>Médico Residente en Área de Emergencia. Hospital San Juan de Dios.

<sup>8</sup>Médico General. Universidad Nacional de Chimborazo.

\*Autor de correspondencia: Anthony Ricardo Chiluisa Mancheno, MD. Médico General. República del Ecuador. Universidad Técnica de Ambato.

Correo electrónico: [anthonychiluisa@gmail.com](mailto:anthonychiluisa@gmail.com)

Received: 10/20/2022 Accepted: 01/19/2023 Published: 02/25/2023 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.7778817>

31

### Resumen

**E**l nexo entre las dislipidemias y las enfermedades cardiovasculares (ECV) es innegable desde la perspectiva clínica-observacional ya que se ha visto que la mayoría de los pacientes que presentan placas ateroscleróticas suelen tener algún grado de dislipidemia, y la extensión de la placa guarda una relación lineal con la severidad de la dislipidemia. Las dislipidemias representan un grupo heterogéneo de patologías que impactan negativamente en el comportamiento del perfil lipídico de los pacientes. Se ha demostrado que la presencia de dislipidemias incrementa el riesgo de padecer condiciones cardiovasculares diversas, entre ellas, la aterosclerosis y la enfermedad arterial coronaria. Esta correlación clínica se soporta sobre las bases moleculares de la participación de las dislipidemias en procesos inflamatorios, oxidativos y vasculotóxicos. En términos fisiopatológicos, existe evidencia suficiente para etiquetar las dislipidemias como agente causal, aunque no el único, de la placa ateromatosa. El objetivo de esta revisión es analizar la conexión fisiopatológica entre las dislipidemias y las ECV, así como la evidencia clínica que permite establecer dicha correlación molecular entre las dislipidemias y las ECV.

**Palabras clave:** Enfermedad cardiovascular, riesgo cardiovascular, dislipidemias, enfermedad arterial coronaria, perfil lipídico.

### Abstract

**T**he link between dyslipidemia and cardiovascular disease (CVD) is undeniable from a clinical-observational perspective, as most patients with atherosclerotic plaques tend to have some degree of dyslipidemia, and the extension of the plaque bears a linear relationship with the severity of the dyslipidemia. These are a heterogeneous group of disorders that negatively impact changes in patients' lipid profiles. The presence of dyslipidemia has been demonstrated to raise the risk of developing various cardiovascular conditions, among them, atherosclerosis and coronary artery disease. This clinical correlation is supported on the molecular bases of the participation of dyslipidemia in inflammatory, oxidative, and vasculotoxic processes. In pathophysiologic terms, sufficient evidence is available to render dyslipidemia as causal agents of atheromatous plaques, although not solely. The objective of this review is to analyze the pathophysiologic connection between dyslipidemia and CVD, as well as the clinical evidence that allows the establishment of this molecular correlation between dyslipidemia and CVD.

**Keywords:** Cardiovascular disease, cardiovascular risk, dyslipidemia, coronary artery disease, lipid profile.

**L**as enfermedades cardiovasculares (ECV), particularmente la enfermedad isquémica coronaria (EIC) y los ictus, son la causa líder de mortalidad a nivel mundial<sup>1</sup>. La prevalencia total de ECV se ha duplicado en las últimas 3 décadas, ascendiendo desde 271 millones de casos en 1990 al alarmante número de 523 millones en 2019. Asimismo, el número de muertes atribuibles a una causa cardiovascular ha incrementado casi en un 50% en los últimos 30 años, aumentando desde los 12 millones de individuos en 1990 hasta los 18,6 millones en 2019<sup>1</sup>. En este orden de ideas, es lógico suponer que las ECV en conjunto con sus complicaciones inherentes representan un costo significativamente elevado. Por tanto, las conductas actuales se enfocan en reforzar las medidas preventivas e identificar los factores de riesgo reducir los costos relacionados y mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>2</sup>.

Incontables factores de riesgo han sido asociados al desarrollo de las ECV, aspectos rutinarios de la vida de los pacientes como la presencia de hábito tabáquico o alcohólico, dietas poco saludables y una conducta sedentaria se han relacionado con la aparición de las ECV<sup>3</sup>. En este sentido, algunas condiciones como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA) y la obesidad han mostrado ser de los principales contribuyentes al desarrollo de ECV<sup>4</sup>. Adicionalmente, las dislipidemias también se han correlacionado estrechamente con la aparición de ECV, en específico, las dislipidemias se correlacionan con la aparición del sello insignia de las ECV, la placa aterosclerótica<sup>5</sup>.

El nexo entre las dislipidemias y las ECV es innegable desde la perspectiva clínica-observacional ya que se ha visto que la mayoría de los pacientes que presentan placas ateroscleróticas suelen tener algún grado de dislipidemia, y la extensión de la placa guarda una relación lineal con la severidad de la dislipidemia, tendencia que suele modificarse en la presencia de otros factores de riesgo<sup>6</sup>. En términos fisiopatológicos, existe evidencia suficiente para etiquetar las dislipidemias como agente causal, aunque no el único, de la placa ateromatosa. El objetivo de esta revisión es analizar la conexión fisiopatológica entre las dislipidemias y las ECV, así como la evidencia clínica que permite establecer dicha correlación molecular entre las dislipidemias y las ECV.

### **Rol de las dislipidemias en la patogénesis de la enfermedad arterial aterosclerótica**

El término dislipidemia engloba un grupo de condiciones en donde, mayoritariamente, existe un excedente en las concentraciones plasmáticas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), triacilglicéridos (TAG) y colesterol total (CT); por otro lado, se considera patológica la disminución

significativa de los niveles de lipoproteínas de alto peso molecular (HDL)<sup>5</sup>. Los componentes anteriormente mencionados desempeñan algún rol en las distintas fases de la formación de la placa ateromatosa, necesariamente en el contexto de disfunción endotelial<sup>7</sup>.

El daño endotelial inicial suele ser inducido por la HTA, la DM, el hábito tabáquico y otras condiciones que precipitan la formación de especies reactivas de oxígeno (EROs). Estas ulteriormente generan disfunción endotelial, exponiendo así la matriz extracelular de la íntima y facilitando el anclaje y migración de los diversos componentes patogénicos de la placa ateromatosa<sup>8</sup>. Los daños por actividad oxidativa en el endotelio irrumpen con el metabolismo normal del óxido nítrico (ON), un potente vasodilatador e inhibidor de la proliferación de células musculares vasculares. Más allá de esto, el ON inhibe los procesos de oxidación de la LDL y disminuye la capacidad de migración de los leucocitos de la luz vascular a la capa íntima<sup>9</sup>.

Con la continuación del compromiso endotelial, la LDL, y en menor extensión las lipoproteínas de muy baja e intermedia densidad (VLDL e IDL respectivamente), migran del plasma para ser retenidas en la matriz extracelular de la íntima<sup>10</sup>. La acumulación subendotelial de LDL y remanentes de VLDL propician la activación endotelial del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), regulando en alta de proteínas de adhesión como la VCAM-1 y la selectina P. Además, incrementan la producción de proteínas y receptores proinflamatorios que promueven la migración de monocitos al subendotelio<sup>11</sup>.

A medida que la LDL, VLDL, IDL y otros remanentes se acumulan en la íntima, la lipoproteína apo B-100, mayormente presente en la LDL, sufre un proceso de oxidación transformando la LDL en oxi-LDL, un potente ligando de los receptores scavenger de los macrófagos clase A y B. La activación de dichos receptores promueve la fagocitosis de la oxi-LDL por parte de los macrófagos, generando células espumosas, las cuales tienen una movilidad comprometida y son incapaces de migrar fuera de la capa íntima, quedando así atrapadas en el subendotelio<sup>12</sup>.

Adicionalmente, la oxi-LDL actúa como un potente quimioatrayente, estimulando la migración y activación de nuevos monocitos, otras células inflamatorias y células musculares vasculares (CMV)<sup>12</sup>. La adición subsecuente de nuevas células blancas produce un aclaramiento de células espumosas a través de la inducción de su apoptosis, generando un centro necrótico de células espumosas. De forma similar a los macrófagos, éstas son fagocitadas por las células dendríticas, generando entonces la formación de células dendríticas espumosas<sup>13</sup>. El ambiente de continua apoptosis y fagocitosis de células propicia la formación de un entorno lleno de citocinas proinflamatorias. Esto activa las CMV, induciendo su proliferación y migración, y modificando su fenotipo<sup>13</sup>.

La proliferación de las CMV resulta en un incremento en la producción de matriz extracelular, compuesta por diferentes componentes como proteoglicanos y elastina, que

busca compensar la distorsión estructural generada por la acumulación subendotelial de lipoproteínas y células espumosas<sup>14</sup>. Finalmente, las CMV sintetizan cantidades sustanciales de colágeno para la formación de la porción fibrosa de la placa ateromatosa para brindarle cierta estabilidad a la placa. Este proceso está principalmente regulado por la secreción del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ )<sup>14</sup>. De esta forma, las dislipidemias actúan directamente en la formación de la placa ateromatosa, sustentando desde el punto de vista molecular la correlación clínica evidenciada en los estudios observacionales.

### Dislipidemia y enfermedad cardiovascular: evidencia desde la perspectiva clínica

La presencia de dislipidemia, en sus diferentes presentaciones, tiende a correlacionarse con diferentes parámetros que, en cierta medida, se relacionan con la aparición de complicaciones cardiovasculares. En este sentido, se ha demostrado que los pacientes con dislipidemia tienden a tener una circunferencia abdominal y circunferencia de cadera mayor a los individuos normales<sup>6</sup>. Es bien sabido que la circunferencia abdominal elevada es un determinante indirecto de la adiposidad visceral. A la vez, la adiposidad visceral, especialmente la adiposidad disfuncional, juega un papel indispensable en los procesos fisiopatológicos de la inflamación crónica de bajo grado típica de la obesidad, proceso que está íntimamente relacionado con la acumulación ectópica de grasa, incluyendo la formación de placas ateroscleróticas<sup>15,16</sup>.

Estas aseveraciones se confirman al evaluar reportes de estudios observacionales que afirman que los individuos con dislipidemias tendrían una mayor incidencia de placas ateroscleróticas en comparación al grupo control<sup>6</sup>. La incidencia de las placas ateroscleróticas parece incrementar incluso más al encontrarse por lo menos un factor de riesgo adicional como la HTA o la EIC, enfatizando la necesidad de intensificar el tratamiento contra las dislipidemias en los individuos con mayor agregación de factores de riesgo<sup>6</sup>. Esta problemática se acrecienta en ciertas localidades como China, donde la prevalencia de dislipidemias ajustada para la edad es del 31%<sup>17</sup>.

En relación a la enfermedad arterial coronaria (EAC), se ha determinado que la hipertriacilgliceridemia y los niveles bajos de HDL son más comunes en pacientes con EAC, que aquellos con hipercolesterolemia aislada, señalando que el abordaje terapéutico debe enfocarse no solo en disminuir los niveles de LDL, sino también en incrementar los niveles de HDL<sup>18</sup>. Por otro lado, se ha demostrado a través de estudios angiográficos que los individuos con dislipidemias tienden a presentar con mayor frecuencia hallazgos positivos en la angiografía coronaria, en comparación con aquellos individuos sanos<sup>19</sup>. En efecto, las dislipidemias se correlacionan extensamente con comorbilidades cardiovasculares severas como la EAC, ictus y demás complicaciones. Además, al ser condiciones tan prevalentes, obligan al médico tratante a considerarlas en la gran mayoría de los pacientes con riesgo cardiovascular elevado.

## Conclusiones

Las dislipidemias representan un grupo heterogéneo de patologías que impactan negativamente en el comportamiento del perfil lipídico de los pacientes. Se ha demostrado que la presencia de dislipidemias incrementa el riesgo de padecer condiciones cardiovasculares diversas, entre ellas, la aterosclerosis y la EAC. Esta correlación clínica se soporta sobre las bases moleculares de la participación de las dislipidemias en procesos inflamatorios, oxidativos y vasculotóxicos. En este sentido, la presencia excesiva de LDL, así como el déficit de HDL, se correlacionan con la aparición de placas ateroscleróticas, obedeciendo a una relación lineal entre ambas. Finalmente, se debe establecer que las dislipidemias representan un factor de riesgo cardiovascular especialmente relevante cuando se presenta en paralelo con otros factores de riesgo. Por tanto, es menester desarrollar estrategias terapéuticas efectivas que permitan disminuir de forma importante el riesgo de estos individuos de presentar condiciones que puedan comprometer la vida.

## Referencias

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Bad-dour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 22 de diciembre de 2020; 76(25):2982-3021.
2. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 17 de octubre de 2020; 396(10258):1204-22.
3. Kimokoti RW, Newby PK. Dietary Patterns, Smoking, and Cardiovascular Diseases: A Complex Association. *Curr Nutr Rep*. 1 de junio de 2013; 2(2):113-25.
4. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. mayo de 2018; 34(5):575-84.
5. Nelson RH. Hyperlipidemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Prim Care*. marzo de 2013; 40(1):195-211.
6. Garg R, Aggarwal S, Kumar R, Sharma G. Association of atherosclerosis with dyslipidemia and co-morbid conditions: A descriptive study. *J Nat Sci Biol Med*. 2015; 6(1):163-8.
7. Chroni A, Leondaritis G, Karlsson H. Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. *Journal of Lipids*. 20 de marzo de 2012; 2011:e160104.
8. Nowak WN, Deng J, Ruan XZ, Xu Q. Reactive Oxygen Species Generation and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. mayo de 2017; 37(5):e41-52.
9. Li H, Förstermann U. Prevention of atherosclerosis by interference with the vascular nitric oxide system. *Curr Pharm Des*. 2009; 15(27):3133-45.

10. Tabas I, Williams KJ, Borén J. Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis. *Circulation*. 16 de octubre de 2007; 116(16):1832-44.
11. de Winther MPJ, Kanters E, Kraal G, Hofker MH. Nuclear factor kappaB signaling in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. mayo de 2005; 25(5):904-14.
12. Maiolino G, Rossitto G, Caielli P, Bisogni V, Rossi GP, Calò LA. The Role of Oxidized Low-Density Lipoproteins in Atherosclerosis: The Myths and the Facts. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013:714653.
13. Gonzalez L, Trigatti BL. Macrophage Apoptosis and Necrotic Core Development in Atherosclerosis: A Rapidly Advancing Field with Clinical Relevance to Imaging and Therapy. *Can J Cardiol*. marzo de 2017; 33(3):303-12.
14. Hu D, Yin C, Luo S, Habenicht AJR, Mohanta SK. Vascular Smooth Muscle Cells Contribute to Atherosclerosis Immunity. *Front Immunol*. 2019; 10:1101.
15. Castro AM, Macedo-de la Concha LE, Pantoja-Meléndez CA. Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. *Revista Médica del Hospital General de México*. 1 de abril de 2017; 80(2):101-5.
16. Geng S, Chen K, Yuan R, Peng L, Maitra U, Diao N, et al. The persistence of low-grade inflammatory monocytes contributes to aggravated atherosclerosis. *Nat Commun*. diciembre de 2016; 7(1):13436.
17. Xi Y, Niu L, Cao N, Bao H, Xu X, Zhu H, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among adults aged  $\geq 35$  years in northern China: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 6 de julio de 2020; 20(1):1068.
18. Mahalle N, Garg MK, Naik SS, Kulkarni MV. Study of pattern of dyslipidemia and its correlation with cardiovascular risk factors in patients with proven coronary artery disease. *Indian J Endocrinol Metab*. enero de 2014; 18(1):48-55.
19. Khashayar P, Mohagheghi A. The correlation between dyslipidemia and coronary artery disease based on angiographic findings in an Iranian population. *Acta Med Indones*. abril de 2010; 42(2):82-5.