

# Inflamación y aterotrombosis. Precocidad de la lesión vascular. Opciones diagnósticas y terapéuticas para prevención primaria

A. Ortiz Arduán\*, M. Ruiz Ortega\*\*, A. Cases Amenos\*\*\*

\*Fundación Jiménez Díaz. Madrid. \*\*Hospital Clínic. Barcelona.

## RESUMEN

- La aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria, se desarrolla precozmente en la ERC (**Fuerza de Recomendación B**). Por ello se plantea la indicación de la realización de pruebas para el diagnóstico de aterosclerosis subclínica y de inflamación sistémica.
- Los pacientes con ERC tienen un alto riesgo vascular, lo que implica un tratamiento por objetivos de los factores de riesgo vascular.
- En este contexto, se puede considerar la realización de pruebas de imagen para el diagnóstico de aterosclerosis subclínica a fin de individualizar las decisiones terapéuticas sobre el manejo de los factores de riesgo cardiovascular cuando el paciente no esté recibiendo ya un tratamiento consistente con el máximo nivel de riesgo (**Fuerza de Recomendación C**).
- La presencia de aterosclerosis subclínica elevaría el riesgo cardiovascular al máximo nivel (**Fuerza de Recomendación C**).
- La ecografía carotídea con determinación del grosor íntima-media (CIMT) y el estudio de la presencia de placas de ateroma sería la técnica de elección para el estudio de aterosclerosis subclínica en la ERCA (**Fuerza de Recomendación C**).
- La proteína C reactiva, medida por ensayo de alta sensibilidad (hsCRP) es el único marcador de inflamación de uso clínico rutinario. Sin embargo, no existe evidencia de que la determinación rutinaria de hsCRP mejore los resultados de las decisiones terapéuticas sobre protección cardiovascular ni en la población general ni en la ERCA. Por ello no puede recomendarse su determinación rutinaria en pacientes con IRC para estratificar su riesgo cardiovascular (**Fuerza de Recomendación C**).

Palabras clave: Inflamación. Aterotrombosis. Prevención primaria.

## SUMMARY

- Atherosclerosis, an inflammatory disease, develops prematurely in CKD (Strength of Recommendation B). The performance of tests for the diagnosis of subclinical atherosclerosis and systemic inflammation should therefore be considered in these patients.
- Patients with CKD are at high risk of vascular disease, implying the need for goal-based treatment of the vascular risk factors.
- In this context, imaging tests for the diagnosis of subclinical atherosclerosis can be considered with the goal of individualizing treatment decisions on the management of cardiovascular risk factors when the patient is no longer receiving treatment consistent with the maximum risk level (Strength of Recommendation C).
- The presence of subclinical atherosclerosis would raise cardiovascular risk to the maximum level (Strength of Recommendation C).
- Carotid artery ultrasound with determination of carotid intima-media thickness (CIMT) and the presence of atheromatous plaques would be the technique of choice for the assessment of subclinical atherosclerosis in ACKD (Strength of Recommendation C).
- C-reactive protein, measured by high-sensitivity assay (hs-CRP), is the only marker of inflammation used routinely in clinical practice. However, there is no evidence that routine determination of hs-CRP improves the outcomes of therapeutic decisions on cardiovascular protection in either the general population or ACKD population. Therefore, routine CRP determination cannot be recommended in patients with CKD to stratify their cardiovascular risk (Strength of Recommendation C).

Key words: Inflammation. Atherothrombosis. Primary prevention.

## DIAGNÓSTICO PRECLÍNICO DE ATEROSCLEROSIS

El abordaje aceptado actualmente para la prevención primaria de eventos cardiovasculares parte del estudio de la presencia de factores de riesgo cardiovascular. En función de la presencia de estos, se calcula el riesgo global, y se toman decisiones terapéuticas. La ERC es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular<sup>1</sup>. Estudios epidemiológicos han demostrado que en estos pacientes es tanto o más frecuente la

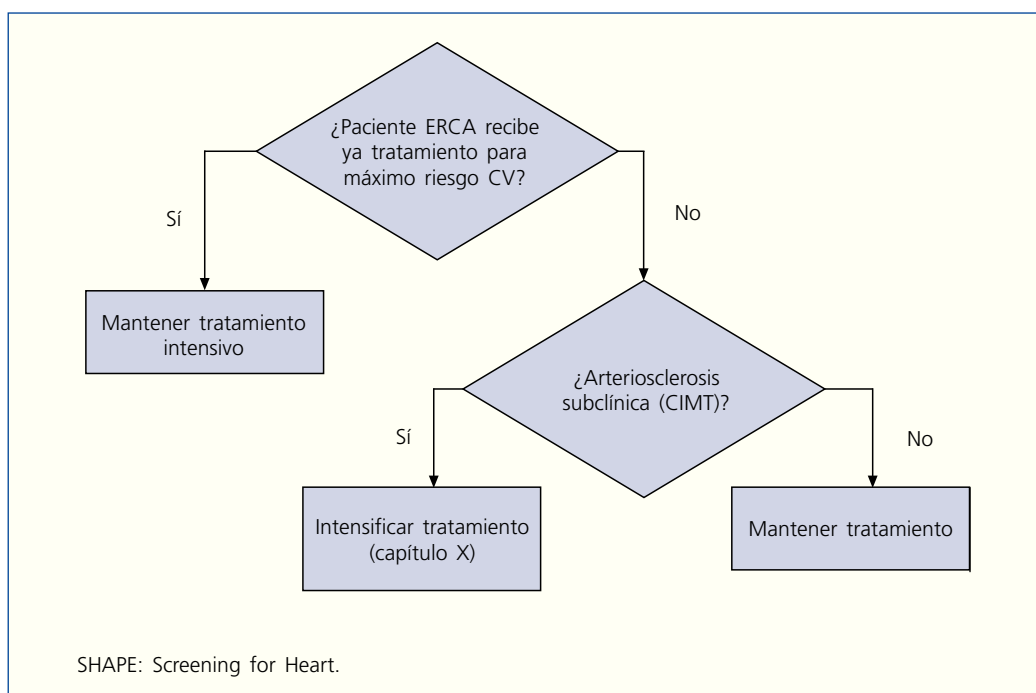
muerte, generalmente de causa cardiovascular, que la evolución a insuficiencia renal terminal que requiera tratamiento sustitutivo de la función renal. La prevención primaria podría reducir la elevada morbi-mortalidad cardiovascular, y por ello la presencia de ERC podría el abordaje de los factores de riesgo cardiovascular con respecto a la recomendada para la población general. Sin embargo, la evidencia sobre pautas específicas de actuación en prevención cardiovascular en la ERC es, en general, escasa. Por ello, consideramos que se deberían seguir las recomendaciones aplicadas a la población general, a no ser que se haya demostrado que no son aplicables a pacientes con ERC.

Existe diversidad de opiniones sobre las implicaciones de la presencia ERC para las recomendaciones de prevención primaria. Las guías K/DOQI 2002 sobre ERC y sobre manejo de la dislipemia en estos pacientes incluyen a todos los pacientes con ERC en el grupo de más alto riesgo cardiovascular, independientemente de la presencia de factores de riesgo clásicos<sup>2,3</sup>. Las guías K/DOQI de ERC indican que tanto factores de riesgo clásicos como específicos de la insuficiencia renal pueden contribuir a este alto riesgo. La declaración de la American Heart Association (AHA) también avala esta opinión<sup>1</sup>. Las Guías de las Sociedades Europeas de Hipertensión y de Cardiología confieren el máximo riesgo a pacientes con ERC (proteinuria > 300 mg/d o Creatinina > 1,5 mg/dl en varones y 1,4 mg/dl en mujeres) y consideran que niveles menores de disfunción renal confieren un riesgo elevado<sup>4</sup>. Sin embargo, las guías británicas sobre ERC 2005 no consideran la presencia de ERC como un factor a tener en cuenta para prescribir estatinas o aspirina en individuos que no tienen diabetes o hipertensión. La revisión de las guías NECP-ATPIII para el tratamiento de la hipercolesterolemia no consideran a la ERC un factor a considerar en la estratificación del riesgo<sup>5,6</sup>. Esta diversidad deja abierta la puerta a la toma de decisiones individualizadas por parte del nefrólogo. Para individualizar el tratamien-

to, se puede considerar el estudio de la presencia de aterosclerosis subclínica.

Recientemente las guías SHAPE (Screening for Heart Attack Prevention and Education) han propuesto un nuevo abordaje para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, que sería aplicable a la población general<sup>7</sup>. Estas guías están basadas en opinión y supondrían un cambio de paradigma, desde objetivos de tratamiento basados en la presencia de factores de riesgo a objetivos de tratamiento basados en la presencia de aterosclerosis subclínica. Si bien esta aproximación no ha sido validada, la transcribimos porque podría resultar aplicable para la individualización del tratamiento en pacientes con ERC previamente no considerados de altísimo riesgo (esta clasificación implica el empleo de determinados objetivos terapéuticos para los factores de riesgo cardiovascular clásicos y no clásicos y de antiagregación) (fig. 1). Las guías SHAPE realizan esta recomendación en base a las limitaciones de la toma de decisiones terapéuticas en función de la presencia de factores de riesgo. Argumentan que cuando los factores de riesgo son muy prevalentes en una población (como ocurre en la ERC), dejan de ser predictivos. En la población general de > 40 años es muy frecuente el tener al menos un factor de riesgo adicional. Como resultado, el 80-90% de personas con eventos cardiovasculares tienen al menos un factor de riesgo cardiovascular mayor (hiperlipidemia, hipertensión, fumador actual, diabetes), pero el 70% de los individuos que no desarrollan eventos cardiovasculares también tienen al menos un factor de riesgo. Esto indica que los predictores mayores de riesgo son muy sensibles pero muy poco específicos (30%). En este sentido, estudios prospectivos muestran que la tasa de eventos varía varias veces en poblaciones con similares factores de riesgo.

La evaluación de la presencia de aterosclerosis subclínica (en pacientes que no tiene manifestaciones clínicas de ateros-



**Figura 1.** Individualización del tratamiento del riesgo cardiovascular en pacientes ERCA en función de la asignación previa del riesgo cardiovascular y de la presencia de arteriosclerosis subclínica (evidencia C).

clerosis) permitiría centrar los esfuerzos terapéuticos en los pacientes que de hecho han desarrollado aterosclerosis. Existen varias técnicas, que han sido revisadas recientemente<sup>7-10</sup>.

- Medida por ecografía de la presencia de placas y del grosor íntima-media carotídeo (CIMT).
- Detección por resonancia magnética nuclear de placas de ateroma carotídeas y aórticas.
- Medida por tomografía computerizada del score de calcio coronario (CACS).
- Índice tobillo-brazo.
- Medida por ecografía de la vasoconstrictividad braquial.
- Medida por tonometría radial de la complianza vascular.
- Medida por tonometría digital de la reactividad microvascular.
- Isquemia miocárdica inducible, detectable por tests de stress coronario.

Entre estas técnicas las guías SHAPE sugieren utilizar CIMT y CACS, en base a criterios de valor incremental en la medida del riesgo, disponibilidad, reproductibilidad y coste-eficacia para el despistaje de la presencia de aterosclerosis subclínica<sup>7</sup>. Recomiendan estudiar todos los varones asintomáticos de entre 45 y 75 años de edad y todas las mujeres entre 55 y 75 años de edad, aunque no recomiendan estudiar los considerados de muy bajo riesgo (ausencia de factores de riesgo tradicionales). Quedarían excluidos los pacientes que ya hayan tenido manifestaciones clínicas de aterosclerosis y los ancianos, por asumir que, dada la edad, tendrían aterosclerosis subclínica. No menciona la ERC como una población con características diferenciales a la hora de recomendar o no el despistaje.

En función de los resultados del despistaje de aterosclerosis subclínica, los pacientes deberían considerarse de riesgo moderado-alto, alto o muy alto y ser tratados de acuerdo con las guías existentes (tabla I). Las pruebas deberían repetirse cada 5-10 años, pero indican que se podría considerar un menor intervalo en poblaciones con mayor velocidad de progresión, como podrían ser los pacientes con ERC.

Las guías europeas sobre tratamiento de la hipertensión arterial del 2003<sup>4</sup> también recomiendan la medida de CIMT, considerando el CIMT  $\geq 0,9$  mm o la presencia de placa como evidencia de lesión de órgano diana. Sin embargo, en estas guías, la presencia de insuficiencia renal (Cr  $> 1,5$  en varones o  $> 1,4$  mg/dl en mujeres) ya confiere el máximo riesgo al considerarla como condición clínica asociada, por lo que la determinación de CIMT en ERCA no tendría valor añadido, según estas guías.

El uso de estatinas enlentece la velocidad de progresión de la aterosclerosis subclínica (medida como CIMT) en pacientes de la población general con hipercolesterolemia pero bajo

riesgo vascular ( $< 10\%$  según el score de Framingham)<sup>11</sup>. Estos datos, aunque pendientes extenderse a la ocurrencia de eventos, apoyarían las conclusiones de la colaboración SHAPE.

La AHA considera marcadores de aterosclerosis en la ERC la CIMT y la isquemia miocárdica inducible, detectable por tests de estrés coronario. Si bien el EBCT es un método sensible para detectar calcificación vascular, no es el método ideal para detectar aterosclerosis en la ERC, ya que no permite distinguir entre la calcificación íntima de la aterosclerosis y la calcificación medial típica de la ERC<sup>1</sup>. En este sentido, un reciente documento de consenso sobre la valoración de las calcificaciones coronarias también muestra dudas sobre el papel de CACS en determinar el riesgo de pacientes con ERC, debido a la escasez de estudios en esta población<sup>12</sup>.

Como resumen de lo anteriormente expuesto, la CIMT sería la técnica de elección para el diagnóstico de aterosclerosis subclínica en la ERCA.

## PRECOCIDAD DE LA LESIÓN VASCULAR EN LA INSUFICIENCIA RENAL

La ERC se asocia a una mayor mortalidad de causa cardiovascular<sup>1</sup>. Si bien está bien establecida la aparición progresiva de anemia y trastornos del metabolismo calcio-fósforo con el descenso de la función renal, existe menos información sobre la aterosclerosis. Trabajos recientes indican que la aterosclerosis subclínica es un evento precoz en la ERC. Niños y adolescentes con ERC leve-moderada (filtrado glomerular medio 50 ml/min) tienen aumentado el CIMT<sup>13,14</sup>. Tanto factores de riesgo clásicos como no clásicos (a destacar el metabolismo fosfocálcico) están asociados al desarrollo de aterosclerosis precoz medida como CIMT en ERC<sup>13,14</sup>. En adultos existen observaciones similares, aunque la coexistencia de múltiples factores dificulta la interpretación<sup>15,16</sup>.

## DIAGNÓSTICO DEL ESTADO INFLAMATORIO

La aterosclerosis es una respuesta inflamatoria. La cuantificación en suero de diversas citoquinas y reactantes de fase aguda pueden ser predictivos de enfermedad cardiovascular clínica. Sin embargo, la única que está suficientemente validada, disponible comercialmente y es de uso clínico rutinario es la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsCRP)<sup>17</sup>. En la población general se mide en dos ocasiones en pacientes metabólicamente estables y se valora la media. Se han establecido tres categorías de riesgo (bajo, medio, alto) que se corresponden aproximadamente con los terciles ( $< 1,0$ ,  $1,0-3,0$ , y  $> 3,0$  mg/L, respectivamente). La medida de la hsCRP podría ser considerada, de forma individual por cada médico, para

**Tabla I. Recomendaciones SHAPE sobre riesgo cardiovascular en función del despistaje de aterosclerosis subclínica<sup>7</sup>**

Riesgo	CACS	CIMT
Moderadamente alto	$> 0- < 100$ ó $<$ percentil 75	$< 1$ mm y percentil 50-75
Alto	$100-399$ ó $>$ percentil 75	$\geq 1$ mm ó percentil $> 75$ ó placa carotídea con estenosis $< 50\%$
Muy alto	$> 100$ y $>$ percentil 90 ó $\geq 400$	ó placa carotídea con estenosis $\geq 50\%$

asignar un paciente de riesgo medio a una categoría de riesgo superior. No tendría valor en pacientes clasificados como de bajo o alto riesgo<sup>17</sup>. Por lo tanto, al considerar a los pacientes con ERCA de alto riesgo, la determinación rutinaria de hsCRP no modificaría el cálculo del riesgo cardiovascular. Por otra parte y aunque en la ERC varios estudios han reportado que valores altos de hsCRP son predictivos de mortalidad, no hay información suficiente como para establecer claramente puntos de corte en esta población. De hecho, en el Cardiovascular Health Study, a pesar de que los niveles de PCR se asociaban con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular analizados como variables continuas, como variables dicotomizadas la diferencia no era significativa y en un análisis de curvas ROC no añadían valor predictivo sobre la aparición de eventos en los pacientes con IRC<sup>18</sup>.

### TRATAMIENTO DEL ESTADO INFLAMATORIO

Aunque la evidencia epidemiológica relaciona la inflamación con un peor pronóstico en los pacientes con IRC, no existen estudios controlados que demuestren la eficacia de las estrategias antiinflamatorias para reducir el riesgo cardiovascular o la mortalidad en estos pacientes, por lo que no existe un tratamiento reconocido<sup>19</sup>. Si existe una causa obvia y tratable de inflamación es razonable tratarla. Sin embargo, a menudo existe evidencia analítica de inflamación sin una causa tratable y se plantea si la determinación de hsCRP puede sentar una indicación de tratamiento antiinflamatorio inespecífico con estatinas. Los ensayos Cholesterol and Recurrent Events (CARE) y Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) demostraron que la magnitud de la reducción del riesgo en pacientes tratados con estatinas era mayor en pacientes con hsCRP alta. Además, hay datos que sugieren que las estatinas bajan los niveles de hsCRP de forma independiente del LDL-colesterol. Sin embargo, en la actualidad no hay evidencia suficiente que apoye el uso de estatinas en pacientes inflamados (diagnosticados por hsCRP elevada) con niveles normales de colesterol. El ensayo «Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin» (JUPITER), está abordando el posible beneficio que ofrecerían las estatinas cuando se indican en base a un hsCRP alto, a pesar de niveles normales o bajos de LDL-colesterol<sup>20</sup>.

### ABREVIATURAS

AHA: American Heart Association.

CIMT: Carotid intima-media thickness: grosor intima-media en la carótida.

CACS: Coronary artery calcification score: score de calcificación coronaria medida por tomografía computerizada.

EBCT: Electron-beam computed tomography, tomografía computerizada de haz de electrones.

ERC: Enfermedad renal crónica.

K/DOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.

hsCRP o hsPCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

NECP-ATPIII: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 Feb; 39(2 Supl. 1): S1-266.
3. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines on managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 (Supl. 3): S1-S77.
4. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
5. Chronic kidney disease in adults UK guidelines for identification, management and referral, <http://www.renal.org/CKDguide/full/Conciseguid141205.pdf>, con acceso 25 marzo 2007.
6. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-32.
7. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, Fayad Z, Budoff MJ, Rumberger J, Naqvi TZ, Shaw LJ, Faergeman O, Cohn J, Bahr R, Koenig W, Demirovic J, Arking D, Herrera VL, Badimon J, Goldstein JA, Rudy Y, Airaksinen J, Schwartz RS, Riley WA, Mendes RA, Douglas P, Shah PK; SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient—Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 2006; 98: 2H-15H.
8. Crouse JR 3<sup>rd</sup>. Thematic review series: patient-oriented research. Imaging atherosclerosis: state of the art. *J Lipid Res* 2006; 47: 1677-99.
9. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, Crouse JR 3<sup>rd</sup>, Friedman L, Fuster V, Herrington DM, Kuller LH, Ridker PM, Roberts WC, Stanford W, Stone N, Swan HJ, Taubert KA, Wexler L. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: noninvasive tests of atherosclerotic burden: Writing Group III. *Circulation* 2000; 101: E16-22.
10. Fernández-Miranda C; Grupo Multidisciplinario para el Estudio del Riesgo Cardiovascular. Nuevas perspectivas en la medición del riesgo cardiovascular: exploraciones para detectar la aterosclerosis subclínica y marcadores de inflamación. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128: 344-51.
11. Crouse JR 3<sup>rd</sup>, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'leary DH, Grobbee DE, Bots ML. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis: The METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344-53.
12. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS; American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography); Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention; Society of Cardiovascular Computed Tomography. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the American College of Cardiology Foundation Clinical Expert Consensus Task Force (ACCF/AHA Writing Committee to Update the 2000 Expert Consensus Document on Electron Beam Computed Tomography) developed in collaboration with the Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 378-402.

13. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2796-803.
14. Litwin M, Wuhl E, Jourdan C, Trelewicz J, Niemirska A, Fahr K, Jobs K, Grenda R, Wawer ZT, Rajszyk P, Troger J, Mehls O, Schaefer F. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1494-500.
15. Shoji T, Emoto M, Tabata T, Kimoto E, Shinohara K, Maekawa K, Kawagishi T, Tahara H, Ishimura E, Nishizawa Y. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 61: 2187-2192.
16. Shinohara K, Shoji T, Tsujimoto Y, Kimoto E, Tahara H, Koyama H, Emoto M, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y. Arterial stiffness in predialysis patients with uremia. *Kidney Int* 2004; 65: 936-943.
17. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3<sup>rd</sup>, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
18. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, Bleyer A, Newman A, Siscovick D, Psaty B: Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293: 1737-1745.
19. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal failure: could it be treated? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Supl. 8): S33-S38.
20. Gotto AM Jr. Role of C-reactive protein in coronary risk reduction: focus on primary prevention. *Am J Cardiol* 2007; 99: 718-25.