

EDITORIAL

PAPEL TERAPÉUTICO DE LA COLCHICINA EN LA REDUCCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO A LA INFLAMACIÓN



THERAPEUTIC ROLE OF COLCHICINE IN REDUCING CARDIOVASCULAR RISK ASSOCIATED WITH INFLAMMATION

Jesús Cebollada^{a,*} y Cristina Buisan^b^a Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza^b Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

La enfermedad cardiovascular (ECV) arterioesclerótica representa la principal causa de mortalidad en los países desarrollados. Durante las últimas décadas se han obtenido avances muy importantes en su prevención a través del abordaje de los principales factores de riesgo CV (FRCV) como la dislipemia, la hipertensión arterial o el tabaquismo, y del tratamiento de patologías que determinan también un riesgo aumentado como la diabetes mellitus (DM). Sin embargo, los pacientes con ECV establecida mantienen un alto riesgo de recurrencia de eventos CV a pesar de implementar de forma adecuada cambios en el estilo de vida y seguir un tratamiento farmacológico óptimo. Entre los factores responsables de este riesgo residual se encuentra la inflamación.

En los últimos años hemos acumulado gran conocimiento que apunta a la inflamación como un agente determinante en el desarrollo de la arterioesclerosis¹. Entre los aspectos fundamentales podemos destacar la demostración de que, junto al depósito de partículas de colesterol LDL (c-LDL), la presencia de células inflamatorias es un elemento habitual en el inicio y desarrollo de la lesión arterioesclerótica, y que esas células inflamatorias están presentes de forma

más abundante en las placas inestables, sugiriendo que la inflamación juega un papel importante en la fase final de la ruptura de la placa. Además, son numerosos los trabajos que han mostrado que la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-hs), un biomarcador inflamatorio sintetizado en el hígado como respuesta a la interleukina 6 (IL-6), permite identificar a individuos con enfermedad arterioesclerótica inestable que presentan un riesgo aumentado de eventos CV agudos².

Pero a pesar de esta evidencia, la traslación desde el conocimiento fisiopatológico a la comprobación de que la intervención farmacológica sobre los mecanismos de inflamación produzca una reducción significativa del riesgo CV de los pacientes ha sido más esquiva. Únicamente algunos ensayos clínicos sugieren que aquellas estatinas que consiguen mayores reducciones en los niveles de PCR-hs obtienen una mayor reducción del riesgo CV³. Pero, como quiera que estas estatinas alcanzan al mismo tiempo las mayores reducciones de c-LDL, la interpretación del beneficio obtenido es difícil². La respuesta más sólida llegó con el estudio CANTOS, un ensayo clínico en el que se valoraba el efecto sobre la ECV del canakinumab, un anticuerpo monoclonal inyectable dirigido de forma específica a la inhibición de la interleukina 1 β (IL-1 β), una citoquina fundamental en la cascada de la inflamación precursora de IL-6, TNF α y PCR-hs⁴. En el estudio CANTOS, la administración de 3 dosis de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcebollada@salud.aragon.es (J. Cebollada).

canakinumab cada 3 meses en 10.061 pacientes con antecedentes de síndrome coronario agudo y PCR-hs > 2 mg/L, tras un seguimiento medio de 3,7 años, obtuvo una reducción significativa del objetivo primario, definido por la presencia de infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal, ictus no fatal o muerte CV, independientemente de los niveles lipídicos. No se demostró reducción de la mortalidad global y canakinumab se asoció a un pequeño, pero estadísticamente significativo, incremento del riesgo de infección fatal (0,31 vs 0,18 acontecimientos por 100 personas-año; $p=0,02$). Por el contrario, la administración de metotrexato en pacientes con enfermedad arterioesclerótica establecida no demostró beneficio CV, a pesar de que algunos estudios observacionales en pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato lo sugerían ⁵.

La colchicina es un fármaco antiinflamatorio que originariamente proviene de una planta herbácea, el *Colchicum autumnale*, también denominado cólquico o azafrán silvestre. Se conoce su uso medicinal desde la antigüedad en Grecia y Egipto. Tradicionalmente se ha usado para el tratamiento de la gota, la fiebre mediterránea familiar y la pericarditis. Las propiedades antiinflamatorias de la colchicina tienen algunas peculiaridades. Aunque se desconoce el mecanismo exacto de acción, su función principal se basa en la inhibición de la polimerización de la tubulina. El efecto antiinflamatorio se debe a la combinación de varios mecanismos, principalmente a tres. Por un lado, la alteración de la tubulina modifica la estructura del inflamósoma NLRP3, reduciendo la liberación de IL-1 β y otras interleucinas como IL-6. Además, altera la quimiotaxis de neutrófilos, impidiendo así su activación, degranulación y migración. Finalmente, en las células endoteliales la colchicina inhibe la producción de IL-1 β y la expresión de E-selectina necesarias para adhesión de los neutrófilos ⁶.

En los últimos años hemos ido conociendo cómo los efectos celulares de la colchicina se traducían en beneficios CV para los pacientes con enfermedad arterioesclerótica establecida. En 2007, *Nidorf et al.* demostraron que la adición de dosis bajas de colchicina en pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida y tratamiento médico óptimo con estatinas y antiagregantes plaquetarios, producía reducciones significativas en los niveles de PCR-hs ⁷. Desde entonces, diversas publicaciones han mostrado los efectos beneficiosos de la colchicina sobre la morfología de la placa arterioesclerótica ⁸, la reducción del riesgo de estenosis intra-stent ⁹ y la reducción del riesgo de eventos CV en pacientes con cardiopatía isquémica estable ¹⁰. El ensayo clínico COLCOT analizó el efecto preventivo de la colchicina (0,5 mg/día) sobre un objetivo compuesto de IAM, ictus, hospitalización urgente por angina con necesidad de revascularización coronaria o muerte por causa CV en 4.500 pacientes con historia reciente, inferior a 30 días, de IAM. La colchicina obtuvo una reducción del 23% en el objetivo primario (HR 0,77, CI 95% 0,67–0,96; $p=0,02$) durante un seguimiento medio de 22,6 meses ¹¹. Si este estudio examinó los efectos de colchicina en pacientes con evento coronario reciente, un trabajo posterior se centró en la reducción de riesgo que colchicina puede conseguir en pacientes con cardiopatía isquémica crónica. El estudio LoDoCo2 valoró la reducción de riesgo CV al añadir colchicina (0,5 mg/día) frente a placebo en 5.522 pacientes con enfermedad coronaria crónica con un seguimiento de 29 meses. En el grupo tratado con

colchicina se observó una reducción del objetivo primario (compuesto de muerte CV, IAM, ictus isquémico o revascularización coronaria urgente) del 31% (HR 0,69, CI 95% 0,57–0,83; $p<0,001$), así como, entre otros objetivos secundarios, del compuesto de muerte CV e IAM. Se detectó, no obstante, una mayor incidencia de muerte no CV en el grupo tratado con colchicina, modesta en números absolutos y sin alcanzar significación estadística ¹².

Resumiendo la información disponible en los ensayos clínicos con colchicina en sujetos con enfermedad coronaria, ha sido publicada recientemente una revisión sistemática y metaanálisis por el Colchicine Cardiovascular Trialists Collaboration ¹³. En él se concluye que la colchicina (0,5 mg/día) añadida al tratamiento convencional en pacientes con IAM reciente o enfermedad coronaria crónica ofrece reducciones significativas del riesgo de IAM, ictus y revascularización coronaria (22%, 46% y 23%, respectivamente) sin reducción significativa de la muerte CV. En este metaanálisis se detecta nuevamente un número de muertes no CV ligeramente aumentado, no significativo, y que en el análisis realizado no es atribuible a complicaciones infecciosas o cáncer.

Esta evidencia ha tenido su reflejo en las guías sobre prevención CV en la práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología de 2021 donde, con nivel de evidencia IIb, se recoge la recomendación grado A de "considerar dosis bajas de colchicina (0,5 mg/día) en prevención secundaria de pacientes con ECV, especialmente si otros factores de riesgo no están controlados de forma suficiente o si se producen eventos recurrentes pese al tratamiento optimizado" ¹⁴.

En definitiva, la colchicina, que es un fármaco habitualmente bien tolerado a dosis bajas, se postula como una herramienta terapéutica adicional para reducir el riesgo CV de pacientes en prevención secundaria. La evidencia disponible nos habla de reducciones de riesgo muy significativas y especialmente difíciles de alcanzar en pacientes que ya se encuentran con un tratamiento optimizado. La vía de la inflamación se presenta como una diana terapéutica clara para reducir el riesgo residual de los pacientes con ECV arterioesclerótica y la colchicina como una alternativa eficaz para nuestros pacientes.

Financiación:

Ninguna

Conflicto de intereses

Ninguno en relación con este manuscrito

Bibliografía

1. Ajala ON, Everett BM. Targeting Inflammation to Reduce Residual Cardiovascular Risk. *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(11):66.
2. Ridker PM. Moving beyond JUPITER: will inhibiting inflammation reduce vascular event rates? *Curr Atheroscler Rep.* 2013;15(1):295.
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195–207.

4. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):119–31.
5. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019;380(8):752–62.
6. Nidorf SM, Thompson PL. Why Colchicine Should Be Considered for Secondary Prevention of Atherosclerosis: An Overview. *Clin Ther*. 2019;41(1):41–8.
7. Nidorf M, Thompson PL. Effect of Colchicine (0.5 mg Twice Daily) on High-Sensitivity C-Reactive Protein Independent of Aspirin and Atorvastatin in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2007;99(6):805–7.
8. Vaidya K, Arnott C, Martínez GJ, Ng B, McCormack S, Sullivan DR, et al. Colchicine Therapy and Plaque Stabilization in Patients With Acute Coronary Syndrome: A CT Coronary Angiography Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2):305–16.
9. Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, Kossyvakis C, Kaoukis A, Panagopoulou V, et al. Colchicine Treatment for the Prevention of Bare-Metal Stent Restenosis in Diabetic Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(16):1679–85.
10. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):404–10.
11. Tardif J-C, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497–505.
12. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838–47.
13. Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, Eikelboom JW, Jolly SS, Keech AC, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2765–75.
14. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337.