

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Colchicina en pacientes con enfermedad coronaria crónica según los antecedentes de síndrome coronario agudo



Tjerk S.J. Opstal, MD,^{a,b} Aernoud T.L. Fiolet, MD,^{c,d} Amber van Broekhoven, MD,^a Arend Mosterd, MD, PhD,^{d,e} John W. Eikelboom, MD, PhD,^f Stefan M. Nidorf, MD, PhD,^{g,h} Peter L. Thompson, MD, PhD,^{g,i,j} Michiel Duyvendak, PHARM D, PhD,^{k,l} J.W. Martijn van Eck, MD, PhD,^m Eugène A. van Beek, MD, PhD,ⁿ Frank den Hartog, MD, PhD,^o Charley A. Budgeon, PhD,^j Willem A. Bax, MD, PhD,^p Jan G.P. Tijssen, PhD,^{q,r} Saloua El Messaoudi, MD, PhD,^a Jan H. Cornel, MD, PhD,^{a,b,d} en nombre de los investigadores del ensayo LoDoCo2

RESUMEN

ANTECEDENTES La colchicina reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y en los pacientes con enfermedad coronaria crónica. Continúa sin estar claro si este efecto está relacionado o no con el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento después de un síndrome coronario agudo (SCA).

OBJETIVOS Este estudio investiga el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores en relación con los antecedentes y la cronología de los SCA previos, con objeto de determinar si los beneficios de la colchicina son uniformes de manera independiente de los antecedentes de SCA previos.

MÉTODOS El ensayo LoDoCo2 (*Low-Dose Colchicine 2*) se realizó en pacientes con enfermedad coronaria crónica, a los que se asignó aleatoriamente el tratamiento una vez al día con 0,5 mg de colchicina o un placebo. Se comparó la tasa de la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio espontáneo, el ictus isquémico y la revascularización coronaria motivada por isquemia en los pacientes sin antecedentes previos de SCA o con antecedentes de un SCA reciente (6-24 meses), antiguo (2-7 años) o muy antiguo (> 7 años); se evaluó la interacción entre los antecedentes de SCA y el efecto del tratamiento con colchicina.

RESULTADOS En 5522 pacientes aleatorizados, el riesgo de la variable de valoración principal fue independiente de los antecedentes previos de SCA. La colchicina redujo de manera uniforme la variable de valoración principal en los pacientes sin ningún SCA previo (incidencia: 2,8 frente a 3,4 eventos por 100 años-persona; *hazard ratio* [HR]: 0,81, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,52-1,27), con antecedentes de un SCA reciente (incidencia: 2,4 frente a 3,3 eventos por 100 años-persona; HR: 0,75; IC del 95%: 0,51-1,10), SCA antiguo (incidencia: 1,8 frente a 3,2 eventos por 100 años-persona; HR: 0,55, IC del 95%: 0,37-0,82) o SCA muy antiguo (incidencia: 3,0 frente a 4,3 eventos por 100 años-persona; HR: 0,70; IC del 95%: 0,51-0,96) (*p* para la interacción = 0,59).

CONCLUSIONES Los beneficios aportados por la colchicina son uniformes, con independencia de los antecedentes y la cronología de los SCA previos. (*The LoDoCo2 Trial: Low Dose Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease [LoDoCo2]* ACTRN12614000093684) (J Am Coll Cardiol 2021;78:859-866) © 2021 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^a Department of Cardiology, Radboud University Medical Center, Nimega, Países Bajos; ^b Department of Cardiology, Northwest Clinics, Alkmaar, Países Bajos; ^c Department of Cardiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Países Bajos; ^d Dutch Network for Cardiovascular Research, Utrecht, Países Bajos; ^e Department of Cardiology, Meander Medical Center, Amersfoort, Países Bajos; ^f Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canadá; ^g Heart and Vascular Research

La inflamación impulsa todas las fases de la aterosclerosis (1), y proporciona una vía de tratamiento para reducir las complicaciones cardiovasculares (2). El primer fármaco antiinflamatorio que redujo los eventos cardiovasculares en un ensayo clínico controlado con placebo (el ensayo CANTOS [*Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study*]) fue el canakinumab, un anticuerpo terapéutico dirigido contra la interleucina-1 β producida por la activación del inflammasoma NLRP3 (proteína 3 con contenido de dominio de oligomerización de unión de nucleótidos, repetición rica en leucina y dominio de pirina) (3). Aunque este ensayo aportó una prueba de concepto de la hipótesis de la inflamación, el registro cardiovascular del canakinumab se ha detenido (4). La colchicina es un fármaco antiinflamatorio barato que se emplea ampliamente para tratar la gota, la pericarditis y la fiebre mediterránea familiar (5). De manera similar al canakinumab, la colchicina atenúa la activación del inflammasoma NLRP3 (6), aunque estudios experimentales han sugerido que inhibe también la fagocitosis, el reclutamiento de neutrófilos y su función (7). El potencial de producir un efecto beneficioso que sugirieron los estudios preclínicos y retrospectivos condujo a la realización de 2 grandes ensayos clínicos aleatorizados (8).

El ensayo COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*), en el que se incluyó a 4765 pacientes con antecedentes muy recientes (< 30 días) de un infarto de miocardio, mostró que la colchicina redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 23% en comparación con un placebo (9). Sin embargo, los efectos beneficiosos parecieron ser máximos en los pacientes en los que la administración de colchicina se inició en un plazo de 3 días tras el evento agudo (10). El ensayo LoDoCo2 (*Low-Dose Colchicine 2*), en el que se incluyó a 5522 pacientes con enfermedad coronaria crónica, mostró que, en comparación con el placebo, la colchicina redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 31%, y que ello se debió a las reducciones tanto del infarto de miocardio como de la revascularización coronaria motivada por isquemia. No obstante, a diferencia del estudio COLCOT, en el ensayo

LoDoCo2 se excluyó a los pacientes que habían sufrido un síndrome coronario agudo (SCA) en los 6 meses previos a la aleatorización (11).

Los resultados de los ensayos COLCOT y LoDoCo2 plantean dudas acerca del beneficio aportado por la colchicina en relación con el tiempo transcurrido hasta el inicio del tratamiento después de un episodio previo de SCA. El objetivo del presente estudio fue investigar, con el empleo de la base de datos del ensayo LoDoCo2, el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en función de los antecedentes previos de SCA, con objeto de determinar si los efectos de la colchicina en comparación con el placebo son uniformes en los pacientes sin ningún SCA previo o con un SCA reciente, antiguo o muy antiguo.

MÉTODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO. El estudio LoDoCo2 fue un ensayo aleatorizado, controlado y doble ciego, en el que se evaluó el tratamiento con 0,5 mg de colchicina por vía oral una vez al día con un placebo indistinguible, en la prevención de los eventos cardiovasculares. El ensayo se inició en 2014 y se completó en 2020 y se incluyó en él a un total de 5522 pacientes con enfermedad coronaria crónica de 43 centros clínicos de Australia y Países Bajos, con una mediana de seguimiento de 28,6 meses. Los pacientes debían haber estado clínicamente estables durante como mínimo 6 meses antes de su inclusión en el ensayo. Se excluyó del estudio a los pacientes con una disfunción renal moderada a grave (creatinina sérica < 150 mmol/l o FGe < 50 ml/min/1,73 m²), una insuficiencia cardíaca grave o una intolerancia conocida a la colchicina. La lista completa de los criterios de inclusión y exclusión se publicó en el artículo en el que se presentó el diseño del ensayo (12). Se han publicado ya los resultados principales del estudio (11). Se definieron los SCA previos como un infarto de miocardio, compatible con la definición en vigor en ese momento, o una angina progresiva que motivara una revascularización urgente, y fueron notificados por el investigador tras un examen de la

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

HR = *hazard ratio*

IC = intervalo de confianza

SCA = síndrome coronario agudo

Institute of Western Australia, Sir Charles Gairdner Hospital, Perth, Western Australia, Australia; ^h GenesisCare Western Australia, Perth, Western Australia, Australia; ⁱ Harry Perkins Institute of Medical Research, Perth, Western Australia, Australia; ^j University of Western Australia, Perth, Western Australia, Australia; ^k Department of Clinical Pharmacy, Antonius Hospital Sneek, Sneek, Países Bajos; ^l Pharmacy D&A Research, Sneek, Países Bajos; ^m Department of Cardiology, Jeroen Bosch Hospital, 's-Hertogenbosch, Países Bajos; ⁿ Department of Cardiology, St Jansdal Hospital, Harderwijk, Países Bajos; ^o Department of Cardiology, Gelderse Vallei Hospital, Ede, Países Bajos; ^p Department of Internal Medicine, Northwest Clinics, Alkmaar, Países Bajos; ^q Department of Cardiology, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Países Bajos; y ^r Cardialysis BV, Rotterdam, Países Bajos.

Jean-Claude Tardif, MD, fue Editor Asociado Invitado para este artículo. Athena Poppas, MD, fue Editora Jefa Invitada para este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 10 de mayo de 2021; original revisado recibido el 23 de junio de 2021, aceptado el 24 junio de 2021

historia clínica. El protocolo del ensayo fue aprobado por un comité de ética de investigación centralizado en cada país participante (MEC-U, Nieuwegein, Países Bajos; y Sir Charles Gairdner Group HREC, Perth, Australia Occidental, Australia), y el ensayo fue supervisado por un comité de vigilancia de la seguridad y los datos independiente. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

VARIABLES DE VALORACIÓN. La variable principal de valoración de la eficacia fue la combinación de los eventos de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio espontáneo, ictus isquémico y revascularización motivada por isquemia. Todos los posibles eventos fueron validados (“adjudicados”) por un comité de eventos clínicos, que no conocía la asignación de los tratamientos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las características iniciales de la población aleatorizada, según los subgrupos definidos por la ausencia de SCA previos, un SCA reciente (6-24 meses en el momento de la aleatorización), un SCA antiguo (2-7 años en el momento de la aleatorización) o un SCA muy antiguo (> 7 años en el momento de la aleatorización), se resumieron con los valores de media y DE para los datos cuantitativos y las proporciones para los datos cualitativos. Las características de los pacientes se compararon según los antecedentes de SCA con la prueba de X^2 o un análisis de la varianza unidireccional, según procediera.

TASAS DE EVENTOS EN SUBGRUPOS DEFINIDOS SEGÚN LOS ANTECEDENTES DE SCA. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para investigar las relaciones univariantes entre los SCA previos y la variable de valoración principal combinada en los pacientes asignados al grupo de placebo. Estos análisis se realizaron de 2 formas distintas: ausencia de SCA previos frente a SCA previo y SCA reciente frente a SCA antiguo o muy antiguo. Con objeto de introducir un ajuste respecto a las diferencias iniciales entre estos grupos, se llevó a cabo un análisis multivariante con la inclusión de todas las covariables iniciales indicadas en la tabla de características iniciales, la ausencia de SCA previo y el uso del método de Wald anterógrado, con entrada para un valor de $p < 0,10$ y salida para un valor de $p > 0,15$. Los factores predictivos de la variable de valoración principal se incorporaron a un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado que incluía los antecedentes de SCA, con objeto de determinar si estos antecedentes afectaban de manera independiente al riesgo de presentar eventos de la variable de valoración principal combinada.

EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON COLCHICINA SEGÚN LOS ANTECEDENTES DE SCA. Se representaron gráficamente las tasas acumuladas de eventos tras la aleatori-

zación por grupos de tratamiento, con el empleo del método de Kaplan-Meier y en función de los antecedentes de SCA. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para investigar el efecto del tratamiento con colchicina en cada subgrupo para la variable de valoración principal combinada. La interacción entre el efecto del tratamiento con colchicina y los antecedentes de SCA se evaluó con la adición de la asignación de tratamiento y de la interacción entre tratamiento y antecedentes de SCA a los modelos de riesgos proporcionales de Cox.

Se generaron los valores de *hazard ratios* (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% y todos los valores de p presentados son bilaterales. Los análisis de la eficacia se realizaron en la población de análisis por intención de tratar. Se utilizó para los análisis el programa SPSS versión 26.0 (IBM).

RESULTADOS

Un total de 5522 pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de placebo ($n = 2760$) o 0,5 mg de colchicina ($n = 2762$) una vez al día y se realizó un seguimiento durante una mediana de 28,6 meses (rango intercuartílico: 20,5-44,4 meses). Un total de 864 (16%) pacientes no habían sufrido un SCA previo, mientras que 1479 (27%) habían tenido un SCA reciente en los 6-24 meses anteriores, 1582 (29%) habían tenido un SCA antiguo en los 2 a 7 años previos y 1597 (29%) habían tenido un SCA muy antiguo > 7 años antes de la aleatorización. En los pacientes con algún SCA previo, la mediana de tiempo entre el evento agudo más reciente y la aleatorización fue de 4 años (rango intercuartílico: 2-10 años), y un 68% de las asignaciones en la aleatorización se produjeron > 2 años después del último evento agudo. En la **tabla 1** se muestran las características iniciales de los pacientes según los antecedentes de SCA. Los pacientes del subgrupo de SCA muy antiguo eran de mayor edad, tenían más comorbilidades y habían sido tratados con más frecuencia con cirugía de revascularización arterial coronaria. Se estaban utilizando los tratamientos de prevención secundaria recomendados en las guías, en la mayoría de los pacientes, incluidos los del subgrupo con un SCA muy antiguo, de tal manera que más del 90% recibían tratamiento con fármacos hipolipemiantes y < 1% no estaban siendo tratados con ningún fármaco antiagregante plaquetario ni anticoagulante.

ANTECEDENTES DE SCA Y EVENTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES MAYORES. Tanto en los análisis sin ajustar como en los ajustados, no observamos diferencias de incidencia de eventos de la variable combinada formada por la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio espontáneo, el ictus isquémico y la revascularización coronaria motivada por isquemia,

TABLA 1. Características iniciales de los pacientes en la población del ensayo LoDoCo2 según los antecedentes previos de SCA

	Sin SCA previos (n = 864)	SCA previo reciente (6-24 meses) (n = 1479)	SCA previo antiguo (2-7 años) (n = 1582)	SCA previo muy antiguo (> 7 años) (n = 1597)	Valor de p ^a
Parámetros demográficos					
Edad, años	67,3 ± 7,7	63,7 ± 9,1	64,3 ± 8,7	68,4 ± 7,54	< 0,001
Mujeres	16,7 (144)	17,6 (260)	15,7 (248)	12,1 (194)	0,003
Características clínicas					
Hipertensión	57,3 (495)	47,1 (696)	49,2 (779)	52,5 (838)	< 0,001
Fumadores actuales	8,2 (71)	11,6 (172)	14,1 (223)	11,4 (182)	< 0,001
Diabetes mellitus	19,0 (164)	13,8 (204)	17,5 (277)	22,7 (362)	< 0,001
Insulinodependiente	7,2 (62)	4,2 (62)	3,3 (52)	7,0 (111)	< 0,001
Aclaramiento de creatinina < 60 ml/min/1,73 m ²	5,4 (47)	5,7 (85)	5,7 (90)	5,3 (83)	0,93
Revascularización coronaria previa	48,1 (416)	90,9 (1344)	91,6 (1449)	88,4 (1412)	< 0,001
Cirugía de revascularización arterial coronaria	10,1 (87)	5,4 (80)	6,1 (96)	28,0 (447)	< 0,001
Intervención coronaria percutánea	41,0 (354)	89,9 (1330)	90,3 (1428)	66,7 (1065)	< 0,001
Antecedentes de fibrilación auricular	13,0 (112)	8,5 (126)	9,1 (144)	16,7 (267)	< 0,001
Medicación en el momento de la inclusión					
Tratamiento antiagregante plaquetario simple	77,1 (666)	40,0 (592)	77,4 (1225)	76,3 (1218)	< 0,001
Tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble	12,4 (107)	54,5 (806)	14,0 (221)	9,1 (146)	< 0,001
Anticoagulante	11,3 (98)	9,1 (134)	10,1 (160)	17,5 (280)	< 0,001
Sin antiagregantes plaquetarios ni anticoagulantes	1,0 (9)	0,1 (1)	0,2 (3)	0,1 (2)	< 0,001
Estatina	93,4 (807)	94,7 (1400)	93,4 (1478)	94,1 (1503)	0,46
Inhibidor de renina-angiotensina	60,5 (523)	77,1 (1140)	74,6 (1180)	69,9 (1117)	< 0,001
Betabloqueante	51,9 (448)	66,0 (976)	62,2 (984)	63,8 (1019)	< 0,001

Los valores corresponden a media ± DE o % (n). ^a Valor de p de la diferencia entre todos los subgrupos según la prueba de χ^2 o el análisis de la varianza unidireccional.
LoDoCo2 = Low-Dose Colchicine 2; SCA = síndrome coronario agudo.

entre los pacientes sin ningún SCA previo y los que habían tenido un SCA previo. En los pacientes con un SCA antiguo hubo un riesgo de eventos de la variable de valoración principal similar al observado en los pacientes con un SCA reciente, y los pacientes con un SCA muy antiguo presentaron una incidencia de eventos de la variable de valoración principal ligeramente superior a la de los pacientes con un SCA reciente, si bien esta diferencia no alcanzó significación estadística (tabla 2, tablas 1 y 2 del Suplemento).

EFICACIA DE LA COLCHICINA EN LOS SUBGRUPOS DEFINIDOS SEGÚN LOS ANTECEDENTES DE SCA.

Los efectos de la colchicina, en comparación con el placebo, sobre el riesgo de eventos de la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio espontáneo, el ictus isquémico y la revascularización coronaria motivada por isquemia fueron uniformes en los pacientes sin ningún SCA previo (incidencia: 2,8 frente a 3,4 eventos por 100 años-persona; HR: 0,81; IC del 95%: 0,52-1,27) y con algún SCA previo (incidencia: 2,4 frente a 3,6 eventos por 100 años-persona; HR: 0,67; IC del 95%: 0,54-0,82) (p para la interacción = 0,43). La reducción de los eventos de la variable de valoración principal producida por la colchicina en comparación con el placebo fue también

uniforme en los diversos subgrupos de pacientes con un SCA previo: SCA reciente (incidencia: 2,4 frente a 3,3 eventos por 100 años-persona; HR: 0,75; IC del 95%: 0,51-1,10), SCA antiguo (incidencia: 1,8 frente a 3,2 eventos por 100 años-persona; HR: 0,55; IC del 95%: 0,37-0,82) o SCA muy antiguo (incidencia: 3,0 frente a 4,3 eventos por 100 años-persona; HR: 0,70; IC del 95%: 0,51-0,96; p para la interacción = 0,59) (ilustración central, figura 1).

DISCUSIÓN

Nuestros análisis del ensayo LoDoCo2 ponen de manifiesto que los pacientes con antecedentes de un SCA muy antiguo continúan teniendo un riesgo elevado de eventos adversos cardiovasculares mayores recurrentes, y que la eficacia de la colchicina en los pacientes con una enfermedad coronaria crónica es independiente de los antecedentes de SCA, puesto que produce un beneficio uniforme con independencia del tiempo transcurrido tras el evento de SCA más reciente.

En la era actual de uso de una revascularización coronaria agresiva y a menudo completa después de un SCA, el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores se estabiliza después de los primeros 6 meses (13,14).

TABLA 2. Efecto de un SCA previo sobre el criterio de valoración principal en el grupo de placebo

	Eventos		Sin ajustar			Con ajuste para múltiples variables ^a		
	%	n/n	HR	IC del 95%	Valor de p	HR	IC del 95%	Valor de p
Combinación de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio, ictus isquémico o revascularización coronaria motivada por isquemia								
SCA previo (variable binaria)								
Sin SCA previos	9,9	42/425	—			—		
SCA previo	9,5	222/2335	1,07	0,77-1,48	0,71	1,00	0,72-1,40	0,98
SCA previo con intervalos de tiempo								
SCA reciente (6-24 meses)	8,1	59/726	—			—		
SCA antiguo (2-7 años)	8,5	68/797	1,00	0,71-1,42	0,99	0,99	0,69-1,41	0,95
SCA muy antiguo (> 7 años)	11,7	95/812	1,33	0,96-1,85	0,08	1,26	0,90-1,76	0,18

Se realizaron dos análisis distintos. En primer lugar, con la inclusión de todos los pacientes asignados al placebo, para comparar los antecedentes previos de SCA con la ausencia de SCA previos. En segundo lugar, con la inclusión de tan solo los pacientes con antecedentes de SCA asignados al placebo, dividiéndolos en función de los distintos intervalos de tiempo. ^a Se introdujo un ajuste respecto a los siguientes factores determinantes de la variable de valoración principal del ensayo LoDoCo2 según lo establecido en un análisis multivariante previo (tabla 1 del Suplemento): edad > 70 años, fumador actual, diabetes mellitus no insulino dependiente, diabetes insulino dependiente, antecedentes de cirugía de *bypass* arterial coronario y de intervención coronaria percutánea, combinación de anticoagulantes orales con un tratamiento antiagregante plaquetario combinado doble, ausencia de uso de estatinas y tratamiento con colchicina.

HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; otras abreviaturas como en la tabla 1.

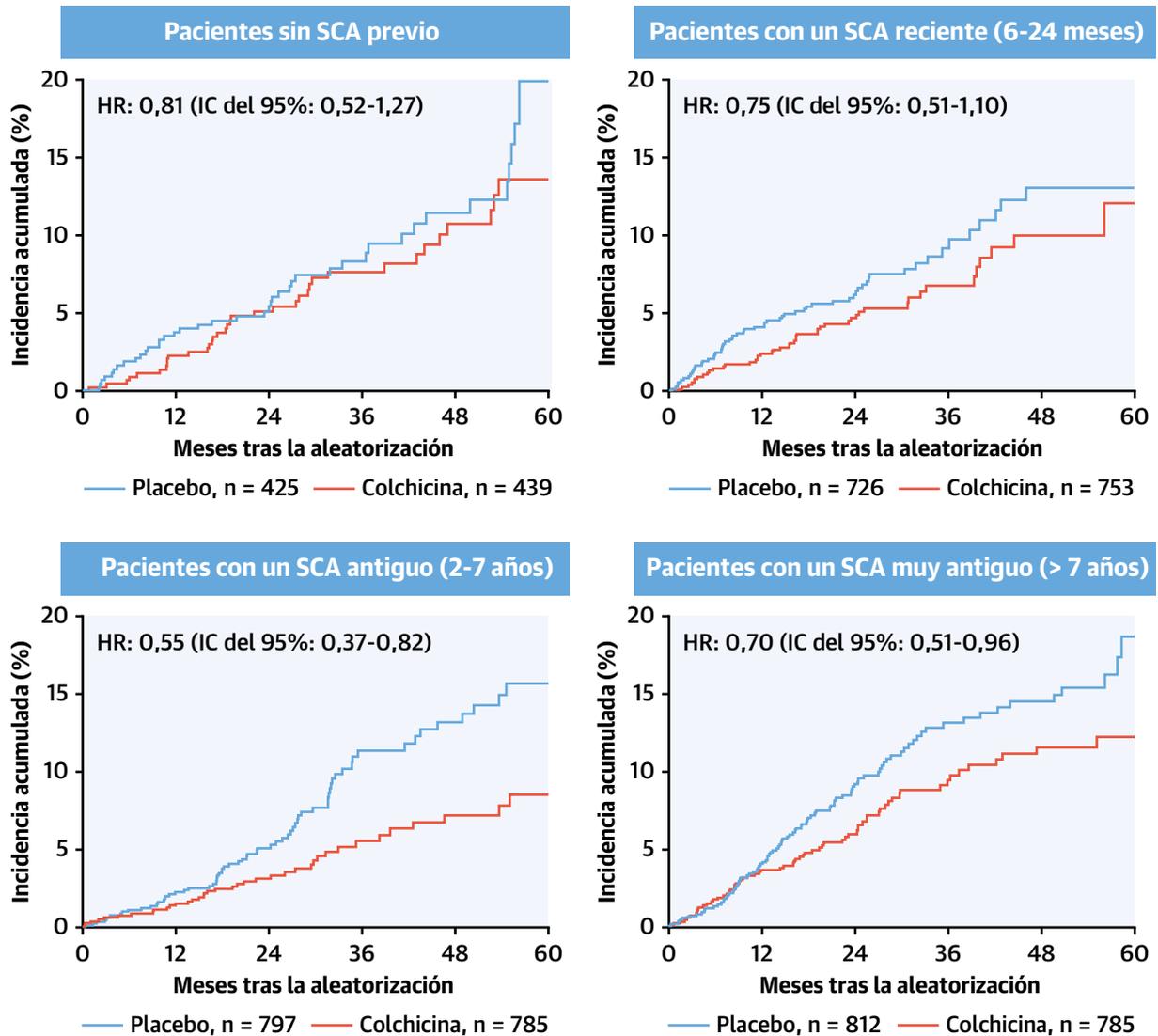
Los pilares de la prevención secundaria incluyen la modificación del estilo de vida y los tratamientos médicos, como los destinados a reducir los lípidos, la presión arterial y la glucosa, así como el tratamiento antitrombótico (15,16). Sin embargo, a pesar del empleo sistemático de estos tratamientos, los pacientes con antecedentes de SCA continúan presentando eventos adversos cardiovasculares mayores causados por la ruptura de placas y la formación de un trombo sobreañadido. El riesgo residual se explica al menos en parte por una inflamación persistente que, en gran parte, no se ve afectada por los tratamientos de prevención secundaria actualmente recomendados (17).

Nuestros resultados, que indican que el riesgo residual es independiente del tiempo transcurrido tras un posible SCA previo, parecen contradecir los del ensayo FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Patients With Elevated Risk*), en el que se observó un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes incluidos en un plazo de 2 años tras un infarto de miocardio previo, en comparación con los pacientes con un infarto de miocardio más antiguo en el momento de la inclusión (18). Esta aparente discrepancia se explica probablemente por la inclusión de pacientes inmediatamente después de haber sufrido un infarto de miocardio en el ensayo FOURIER. Estos pacientes fueron excluidos del ensayo LoDoCo2 y tienen un riesgo superior de presentar eventos recurrentes en comparación con los pacientes en lo que han transcurrido como mínimo 6 meses tras el episodio de SCA más reciente. Los datos de ensayos de larga duración de tratamientos hipolipemiantes y antitrombóticos confirman nuestros resultados y resaltan nuevamente la necesidad de cumplimiento de un tratamiento médico óptimo en los pacientes con una enfermedad coronaria crónica, incluso cuando se presume que están “estables” (19,20).

El análisis de subgrupos del ensayo COLCOT ha sugerido que el inicio de un tratamiento con colchicina en dosis bajas en un plazo de 3 días tras un infarto de miocardio índice produce beneficios superiores (48% de reducción del riesgo de la variable de valoración principal) que los que se obtienen cuando el tratamiento se inicia entre 4 y 7 días o entre 8 y 30 días después del evento (reducción del riesgo relativo del 4% y el 23%, respectivamente) (10). Estos beneficios adicionales podrían deberse al potencial de la colchicina de reducir la lesión de reperfusión en el contexto de un infarto de miocardio (21,22). Sin embargo, el número de pacientes incluidos entre los días 4 y 7 en el ensayo COLCOT fue modesto y los efectos sobre cada uno de los componentes de la variable de valoración principal fueron poco coherentes. A diferencia del ensayo COLCOT, el estudio LoDoCo2 no incluyó a pacientes en una fase temprana tras un infarto agudo de miocardio, sino a pacientes que habían estado clínicamente estables durante un mínimo de 6 meses. Nuestros resultados del ensayo LoDoCo2 respaldan la conclusión de que los beneficios de la colchicina son uniformes si se inician meses o años después de un SCA.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Nuestros análisis tienen ciertas limitaciones. Los resultados presentados en este artículo se basan en un análisis de subgrupos del ensayo LoDoCo2. El menor tamaño de los grupos en cada categoría de SCA aumenta la influencia de las variaciones aleatorias debidas al azar, y ello comporta unos IC más amplios. En el ensayo LoDoCo2 se exigió que los pacientes hubieran estado clínicamente estables durante un mínimo de 6 meses, lo cual impide realizar una comparación directa con pacientes que han sufrido un SCA muy reciente. El porcentaje de la población de pacientes que no tenía antecedentes de ningún SCA previo fue bajo, y ello limita el poder estadístico para la detección de una diferencia entre los pacientes sin un SCA y con un SCA previo.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Incidencia acumulada de la variable de valoración principal según los antecedentes previos de SCA



Opstal, T.S.J. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;78(9):859-866.

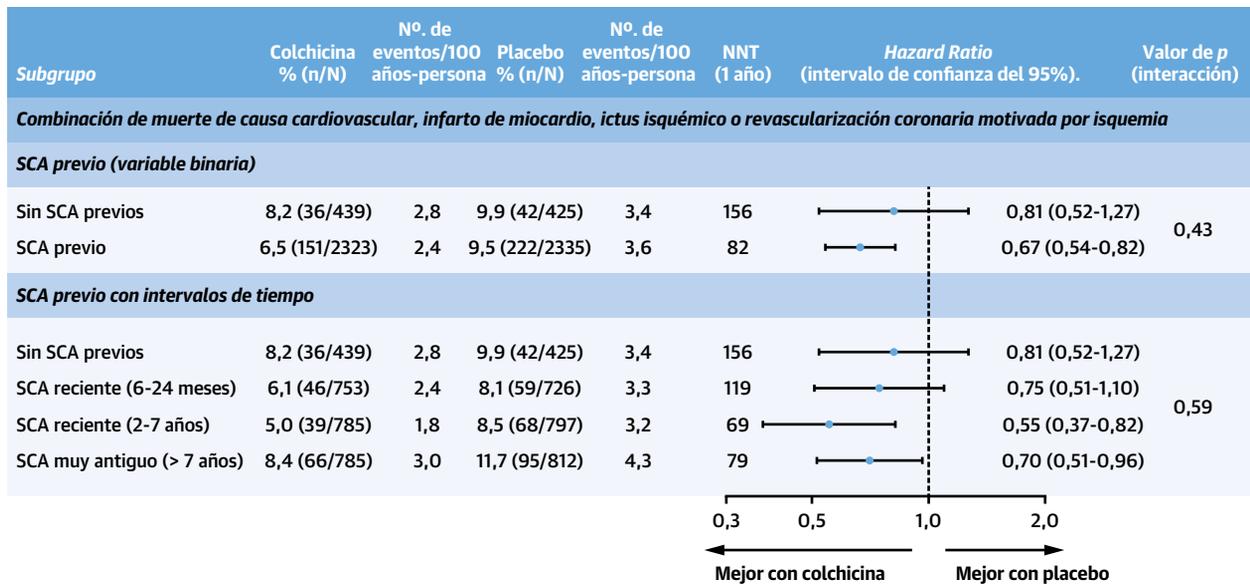
Efecto del tratamiento con 0,5 mg de colchicina una vez al día en comparación con un placebo sobre la incidencia acumulada de la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio, el ictus isquémico y la revascularización coronaria motivada por isquemia. Los subgrupos se definieron según el tiempo transcurrido tras el síndrome coronario agudo (SCA) más reciente en el momento de la aleatorización. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para investigar el efecto del tratamiento con colchicina en cada subgrupo. No hubo una heterogeneidad estadísticamente significativa en el efecto del tratamiento (*hazard ratio*) con colchicina en comparación con el placebo entre los 4 grupos de SCA ($p = 0,59$). La reducción de la variable de valoración combinada con el tratamiento de colchicina fue uniforme en todos los subgrupos y no se observó ninguna interacción, lo cual sugiere que los beneficios aportados por la colchicina son uniformes, con independencia del tiempo transcurrido tras el evento de SCA más reciente. HR = *hazard ratio*; IC = intervalo de confianza.

CONCLUSIONES

Los beneficios aportados por la colchicina son uniformes, con independencia de los antecedentes y la cronología de los SCA previos, y ello resalta la importancia del cumplimiento de los tratamientos de prevención secundaria a largo plazo, incluido el uso de tratamiento antiinflamatorio.

AGRADECIMIENTOS

Los autores dan las gracias a todos los pacientes por su participación en el ensayo; a los investigadores y coordinadores de todos los centros; a los monitores del ensayo y al personal de GenesisCare (incluidos Penny Buczec, Denny Craig, Karen Doherty, Louise Ferguson, Louise Nidorf y Karen Youl), el Heart and Vascular Research Institute del Sir Charles Gairdner Hos-

FIGURA 1. Eficacia de la colchicina según los antecedentes de SCA

Efecto del tratamiento con 0,5 mg de colchicina una vez al día en comparación con un placebo sobre la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular, el infarto de miocardio, el ictus isquémico y la revascularización coronaria motivada por isquemia. Los subgrupos se definieron según los antecedentes de síndrome coronario agudo (SCA) en el momento de la aleatorización, tanto de forma binaria como por intervalos de tiempo, y se evaluó la interacción en esos 2 grupos. Se calcularon los valores de *hazard ratio* y los intervalos de confianza del 95% mediante modelos de riesgos proporcionales de Cox, y se representaron gráficamente en un diagrama de bosque. La reducción de la variable de valoración combinada con el tratamiento de colchicina fue uniforme en todos los subgrupos y no se observó ninguna interacción, lo cual sugiere que los beneficios aportados por la colchicina son uniformes, con independencia de la existencia de antecedentes de SCA y del tiempo transcurrido tras el evento de SCA más reciente. NNT = número necesario a tratar durante 1 año.

pital (incluida Louise Ferguson) y la Red de Investigación Cardiovascular de los Países Bajos (incluidos Marjelle van Leeuwen [gestora del proyecto]; Ingrid Groenberg y Glentino Rodríguez por la gestión de los datos; Erik Stroes, Max Silvis y Tim de Vries por la revisión médica; y Petra Bunschoten y Wendy Tousain por la monitorización de los centros).

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

Este ensayo contó con el apoyo del National Health Medical Research Council of Australia; una subvención del Sir Charles Gairdner Research Advisory Committee; la Withering Foundation (Países Bajos); la Netherlands Heart Foundation; la Netherlands Organization for Health Research and Development; y un consorcio de Teva, Disphar y Tiofarma en los Países Bajos. Los financiadores no intervinieron en modo alguno en el diseño o la realización del estudio; la obtención, análisis o interpretación de los datos; ni la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. El Dr. Mosterd ha recibido subvenciones de Novartis; y ha recibido pagos personales de Amarin, Amgen, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Merck Sharp and Dohme, y Pfizer. El Dr. Eikelboom ha recibido pagos por consultoría/honorarios de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Pfizer, Janssen, Sanofi y Servier; y ha recibido subvenciones y/o apoyo no económico de AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb,

GlaxoSmithKline, Pfizer, Janssen y Sanofi. El Dr. Thompson ha recibido subvenciones, ayuda para viajes y honorarios de Amarin, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Merck y Pfizer. El Dr. Cornel ha formado parte del consejo asesor de Amgen y AstraZeneca. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr Tjerk S.J. Opstal, Radboud University Medical Center, Geert Grooteplein Zuid 10, 6525GA Nijmegen, Países Bajos
Correo electrónico: tjerk.opstal@radboudumc.nl. Twitter: @radboudumc_weet.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS: La colchicina reduce el riesgo de eventos isquémicos recurrentes, con independencia del intervalo de tiempo transcurrido desde un SCA.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL:

Las investigaciones futuras deberán abordar la posibilidad de que los pacientes con enfermedad coronaria crónica y sin antecedentes de un SCA previo puedan obtener un beneficio con el tratamiento de colchicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic plaque healing. *N Engl J Med.* 2020;383:846-857.
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis-no longer a theory. *Clin Chem.* 2021;67:131-142.
3. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119-1131.
4. European Medicines Agency. Canakinumab Novartis: withdrawal of the marketing authorisation application. Accessed July 13, 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/canakinumab-novartis>
5. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57:i4-i11.
6. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature.* 2006;440:237-241.
7. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45: 341-350.
8. Fiolet ATL, Nidorf SM, Mosterd A, Cornel JH. Colchicine in stable coronary artery disease. *Clin Ther.* 2019;41:30-40.
9. Tardif J-CC, Kouz S, Waters DD, et al. Efficacy and safety of low-dose colchicine after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2019;381: 2497-2505.
10. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, et al. Time-to-treatment initiation of colchicine and cardiovascular outcomes after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J.* 2020;41: 4092-4099.
11. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1838-1847.
12. Nidorf SM, Fiolet ATL, Eikelboom JW, et al. The effect of low-dose colchicine in patients with stable coronary artery disease: the LoDoCo2 trial rationale, design, and baseline characteristics. *Am Heart J.* 2019;218:46-56.
13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-1057.
14. Gencer B, Mach F, Murphy SA, et al. Efficacy of evolocumab on cardiovascular outcomes in patients with recent myocardial infarction: a pre-specified secondary analysis from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5: 952-957.
15. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42: 1289-1367.
16. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39:119- 177.
17. Everett BM. Residual inflammatory risk: a common and important risk factor for recurrent cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73: 2410-2412.
18. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease analysis from Fourier. *Circulation.* 2018;138:756- 766.
19. Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, et al. Efficacy and safety of ticagrelor over time in patients with prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1368-1375.
20. Baine KR, Welsh RC, Connolly SJ, et al. Rivaroxaban plus aspirin versus aspirin alone in patients with prior percutaneous coronary intervention (COMPASS-PCI). *Circulation.* 2020: 1141- 1151
21. Devereux S, Giannopoulos G, Angelidis C, et al. Anti-inflammatory treatment with colchicine in acute myocardial infarction: a pilot study. *Circulation.* 2015;132:1395-1403.
22. Vrachatis DA, Giannopoulos GV, Devereux SG. Colchicine administered early in acute myocardial infarction: ready, set...go? *Eur Heart J.* 2021;42: 2802.

PALABRAS CLAVE fármacos antiinflamatorios, aterosclerosis, inflamación cardiovascular, riesgo isquémico, infarto de miocardio, prevención secundaria

APÉNDICE Pueden consultarse los centros de estudio y los investigadores, así como las tablas complementarias en la versión *online* de este artículo.