

COMENTARIO EDITORIAL

Inflamación: ¿nueva o antigua diana en el tratamiento de la aterosclerosis?



Almudena Castro Conde

Almudena Castro Conde, MD^a; Raquel Campuzano Ruiz, MD^b; Rosa Fernández Olmo, MD^c

La evidencia de que la inflamación participa de manera fundamental en la patogenia de la aterosclerosis y sus complicaciones está ganando mucho peso en los últimos años. Cada vez se conocen mejor las vías moleculares y celulares de la inflamación que promueven la aterosclerosis¹. El reconocimiento de la aterogénesis como un proceso activo en lugar de una enfermedad estática secundaria a un aumento del almacenamiento de colesterol o un depósito de calcio ha puesto de relieve algunos mecanismos inflamatorios clave. Desde una perspectiva clínica, aprovechar los conocimientos en esta área, puede ayudar al nacimiento de nuevas terapias para la enfermedad aterosclerótica.

Conocemos sobradamente el papel causal del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la aterosclerosis y contamos con herramientas altamente efectivas para reducir el LDL y, en consecuencia, reducir los eventos cardiovasculares (CV). Esto mismo ocurre con el conocimiento sobre la fisiopatología de la plaqueta y la evidencia sobre el beneficio de la terapia antiagregante plaquetaria en la reducción de estos eventos.

Sin embargo, incluso con una intensa reducción de LDL y una correcta antiagregación plaquetaria, los eventos CV siguen ocurriendo.

La inflamación puede explicar parte de este riesgo residual. La evaluación y el tratamiento del riesgo inflamatorio residual proporcionará nuevos avances en la prevención cardiovascular.

La inhibición específica de la interleucina (IL) -1b por el anticuerpo monoclonal canakinumab en el ensayo CANTOS (Estudio de resultados de trombosis antiinflamatoria de Canakinumab), resultó en una reducción del 15% en el riesgo de eventos CV².

Posteriormente a la publicación de este estudio, se diseñaron nuevos estudios para evaluar la eficacia y seguridad de la colchicina en la reducción de los eventos CV.

La colchicina se usa ampliamente para el tratamiento de la gota, la pericarditis y la fiebre mediterránea fami-

liar, y ha demostrado ser bien tolerada en estas patologías. Su principal mecanismo de acción antiinflamatorio es la unión a tubulina, afectando posteriormente la actividad del inflammasoma NLRP3, reduciendo así la liberación de las citocinas proinflamatorias IL-1b e IL-18, y de múltiples procesos celulares, incluida la fagocitosis y el reclutamiento y función de leucocitos.

En este sentido el trabajo de Opstal et al³ plantea la hipótesis de si la reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACEs) obtenido con la colchicina en el estudio LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine 2)⁴, es consistente e independiente de haber padecido o no un SCA o del tiempo transcurrido desde el síndrome coronario agudo (SCA).

En el LoDoCo2 fueron aleatorizados 5.522 pacientes con enfermedad coronaria crónica a recibir colchicina en dosis bajas o placebo. Con una duración media de seguimiento de 28,6 meses, el riesgo de aparición de la variable principal compuesta de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o revascularización coronaria inducida por isquemia se redujo en un 31% con la colchicina. En comparación con el placebo, la colchicina también redujo el riesgo de una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no fatal, en un 28% y el de infarto de miocardio en un 30%.

Hay que destacar que al contrario del estudio COLCOT⁴ que incluyó pacientes precozmente tras un SCA, en el LoDoCo2, los pacientes debían estar estables durante al menos 6 meses.

Opstal et al³ analizaron el intervalo de tiempo entre este SCA y la aleatorización y además el grupo que no había sufrido un SCA, con el fin de demostrar si había relación entre el beneficio mostrado por la colchicina y el tiempo transcurrido desde el SCA o la presencia o no de SCA. Se encontraron los siguientes resultados: el 84% había sufrido un SCA.

En el grupo de 6-24 meses desde el SCA a la aleatorización, se encontraron 1.479 pacientes que correspon-

^a Servicio Cardiología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.^b Servicio Cardiología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid.^c Servicio Cardiología. Hospital Universitario de Jaén. Jaén

dieron al 27% del total de la población del estudio. En el grupo de 2-7 años se incluyeron 1.582 pacientes (29%) y en el grupo de > 7 años tras el SCA, se encontraron 1.597 pacientes (29%).

Muy interesantes los hallazgos encontrados: La presencia y el momento de un SCA previo no afectó a los beneficios de la colchicina en los criterios de valoración cardiovasculares. De hecho, la incidencia del criterio de valoración principal en los grupos de colchicina y placebo fue de 2,8 y 3,4 eventos por 100 personas-año en pacientes sin SCA previo (HR: 0,81; IC del 95%: 0,52-1,27), respectivamente, y 2,4 y 3,6 eventos por 100 personas-año en aquellos con un SCA previo (HR: 0,67; IC del 95%: 0,54-0,82), sin interacción significativa ($P = 0,43$) entre el tratamiento y los antecedentes de síndrome coronario agudo. De manera similar, esta incidencia en los 2 grupos de tratamiento fue de 2,4 y 3,3 eventos por 100 personas-año en pacientes con un SCA previo 6 a 24 meses antes de la aleatorización (HR: 0,75; IC del 95%: 0,51-1,10); 1,8 y 3,2 eventos por 100 personas-año en aquellos con un SCA 2 a 7 años antes de la aleatorización (HR: 0,55; IC del 95%: 0,37-0,82); y 3,0 y 4,3 eventos por 100 personas-año en pacientes con un SCA > 7 años antes de la aleatorización (HR: 0,70; IC del 95%: 0,51-0,96), nuevamente sin interacción significativa ($P = 0,59$).

Contrariamente a lo que a priori se podía pensar sobre que el beneficio de la colchicina únicamente se demostraría en el SCA (estudio COLCOT⁵) por ser un momento con elevada carga inflamatoria, tras el análisis de Opstal y colaboradores, se demuestra que la inflamación va más allá del evento agudo y que actuar sobre la misma en cualquier momento de la enfermedad coronaria produce un beneficio en la evolución de estos pacientes al disminuir los MACEs.

De este análisis y en conjunto con los resultados del estudio COLCOT⁶, podemos inferir dos cosas: la primera es que se demuestra que la inflamación juega un papel predominante en todas las fases de la aterosclerosis, tanto en la fase temprana como tardía y tanto en el momento del evento agudo como a lo largo de la evolución de esta enfermedad, y la segunda es que la colchicina se posiciona como un fármaco anti-inflamatorio que aporta beneficio pronóstico en los pacientes con enfermedad coronaria tanto con SCA como SCC.

Ahora que se ha iniciado el camino de la investigación de la inflamación como factor etiopatogénico de la aterosclerosis y en particular en el riesgo residual, se abre un campo formidable en las posibles terapias a desarrollar para mejorar el pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, Tang D, Chen R. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2018 Aug 23;8(3):80.
2. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1119-1131.
3. Opstal TSJ, Fiolet ATL, van Broekhoven A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease in relation to prior acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78:859-866.
4. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease. *N Engl J Med*. 2020; 383:1838-1847.
5. 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.
6. Samuel M, Tardif JC, Khairy P, et al. Costeffectiveness of low-dose colchicine after myocardial infarction in the Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial (COLCOT). *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2021; 7: 486-495