



Colchicina en la prevención secundaria de la enfermedad arterial coronaria, una potencial opción terapéutica

Colchicine in the secondary prevention of coronary artery disease, a potential therapeutic option

Piter Martínez Benítez, Flor de la Caridad Heres Álvarez, Loipa Galán Martínez, Leonardo H López Ferrero, Yanitsy Chipi Rodríguez, Omar González Greck

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana, Cuba

Correspondencia: Dr. Flor de la Caridad Heres Álvarez. Email: flor.heres@infomed.sld.cu

RESUMEN

Las estrategias para la reducción de la inflamación y su eficacia en prevenir la aterosclerosis y sus complicaciones es un tema de actualidad en la investigación cardiovascular. Entre los fármacos dirigidos a modular el proceso inflamatorio aterotrombótico, la colchicina, utilizado desde la antigüedad para el tratamiento de la gota y más recientemente en el tratamiento de la pericarditis recurrente y la fibrilación auricular post cirugía cardíaca, ha emergido como un agente potencialmente útil para estos fines. Estudios recientes han evaluado el papel de la colchicina en el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria estable, el síndrome coronario agudo y la restenosis en pacientes tratados mediante intervencionismo coronario percutáneo, con resultados alentadores. Su amplia disponibilidad y los limitados efectos secundarios han contribuido a que varios ensayos clínicos se realicen en la actualidad con el objetivo de evaluar su utilidad en este contexto. En la presente revisión se describen las características generales, las propiedades farmacológicas así como la evidencia disponible respecto a los beneficios del tratamiento con colchicina en la prevención secundaria de la enfermedad arterial coronaria.

Palabras clave: Inflamación, colchicina, enfermedad arterial coronaria

SUMMARY

Strategies for the reduction of inflammation and its effectiveness in preventing atherosclerosis and its complications is a current issue in cardiovascular research. Among the drugs aimed at

modulating the atherothrombotic inflammatory process, colchicine, used since ancient times for the treatment of gout and more recently in the treatment of recurrent pericarditis and atrial fibrillation after cardiac surgery, has emerged as a potentially useful agent for these purpose. Recent studies have evaluated the role of colchicine in the treatment of stable coronary artery disease, acute coronary syndrome and restenosis in patients treated with percutaneous coronary intervention, with encouraging results. Its wide availability and limited side effects have contributed to several clinical trials are currently conducted in order to assess its usefulness in this context. In the present review we describe the general characteristics, the pharmacological properties as well as the available evidence regarding the benefits of treatment with colchicine in the secondary prevention of coronary artery disease.

Keywords: Inflammation, colchicine, coronary artery disease



Introducción

La enfermedad arterial coronaria (EAC) continúa presentando una alta morbilidad y mortalidad, aunque se han logrado importantes avances en su prevención, diagnóstico y tratamiento¹⁻². El tratamiento de la EAC incluye la terapia médica óptima (TMO) y la revascularización miocárdica mediante intervención coronaria percutánea (ICP) o quirúrgica¹. Sin embargo, aún continúan presentándose recurrencia de eventos cardíacos adversos mayores (ECAM) en los pacientes con EAC, debido a la progresión de la enfermedad aterosclerótica o a complicaciones relacionadas con el tratamiento de revascularización, por lo que se requiere de intervenciones farmacológicas que contribuyan a reducir estos eventos^{1,3}.

Se ha reconocido el papel relevante de la inflamación en el inicio, desarrollo y perpetuación del proceso aterosclerótico, así como en la inestabilidad de la placa coronaria; donde se involucran la respuesta inmune innata y adaptativa³⁻⁴. También, aunque bajo condiciones diferentes, se ha reconocido el papel de la inflamación en el desarrollo de la hiperplasia neointimal relacionada con el proceso de reestenosis en pacientes tratados mediante ICP¹. Sobre esta base, el uso de tratamientos con inmunomoduladores, que tienen como blanco la respuesta inflamatoria, frecuentemente evaluada por los niveles de

proteína C reactiva (PCR), ha sido motivo de numerosas investigaciones en la actualidad⁴⁻⁸.

El efecto beneficioso de los fármacos con propiedades antiinflamatorias en la prevención secundaria de la EAC quedó evidenciado desde la publicación del ensayo clínico CANTOS (*Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study*)⁸, donde se demostró la reducción de eventos cardíacos adversos y el nivel de biomarcadores inflamatorios, con el tratamiento con un anticuerpo monoclonal (canakinumab) dirigido contra la interleucina (IL) -1 β , a pacientes que habían presentado un infarto del miocardio (IM) reciente.

La colchicina también ha emergido como un fármaco potencialmente útil para estos fines, teniendo en cuenta sus reconocidas propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas, lo que ha sido demostrado en estudios experimentales básicos y clínicos⁹⁻¹². Utilizada durante siglos, para el tratamiento de la gota y la fiebre Mediterránea familiar, en los últimos años han sido investigados nuevos contextos potenciales, dentro de las enfermedades cardiovasculares, donde el tratamiento con colchicina parece ser beneficioso.

Está reconocida su efectividad en el tratamiento de pericarditis aguda y en evitar su recurrencia¹. Se ha considerado su utilidad para reducir la incidencia de

recurrencias de fibrilación auricular (FA) y para la prevención del síndrome pospericardiotomía y la FA posoperatoria en pacientes tratados con cirugía cardíaca¹³⁻¹⁷.

Una revisión sistemática de colchicina, para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular, publicado recientemente por *Cochrane Collaboration* reportó que el tratamiento con colchicina pudiera ofrecer beneficio cardiovascular, especialmente en reducir el riesgo de infarto miocárdico¹⁴. También han sido realizados varios metanálisis que coinciden en reconocer el efecto beneficioso de la colchicina en las enfermedades cardíacas¹⁵⁻¹⁶, los que incluyen simultáneamente diferentes enfermedades cardiovasculares, lo que limita la interpretación de sus resultados cuando se quiere determinar sus beneficios en el contexto particular de la EAC.

No obstante, un cuerpo creciente de evidencias ha permitido considerar a la colchicina un fármaco potencialmente útil para la prevención secundaria de la EAC, incluyendo pacientes con EAC estable, síndrome coronario agudo (SCA) o en el ICP particularmente en la prevención de reestenosis de *stent* coronario^{7,18-21}. A ello ha contribuido su amplia disponibilidad, muy bajo costo y sus limitados efectos secundarios⁹⁻¹².

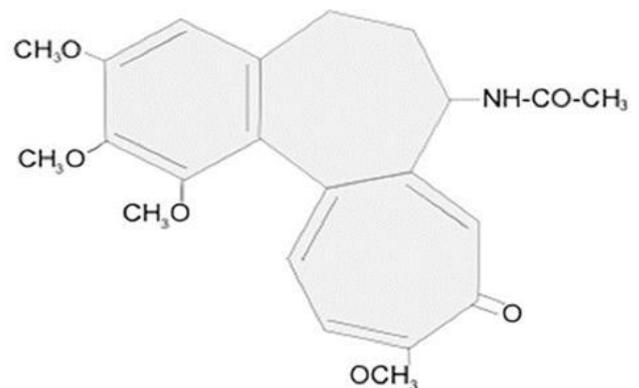
En la presente revisión se describen las características generales, las propiedades

farmacológicas, así como la evidencia de los beneficios del tratamiento con colchicina en la prevención secundaria de la EAC

• **Colchicina, propiedades farmacológicas**

La colchicina es un alcaloide tricíclico liposoluble (Figura 1) derivado de la planta *Colchicum autumnale*¹². Aunque fue descrito por primera vez antes de nuestra era, su compuesto alcaloide activo fue aislado por los químicos franceses Pelletier y Caventou en 1820, mientras que sus efectos antimitóticos fueron descubiertos por el patólogo siciliano Biaggio Pernice en 1899¹².

Figura 1. Estructura química de la colchicina



Tiene rápida absorción por vía oral, alcanzándose el pico plasmático a los 30-120 minutos, con importante circulación enterohepática y un tiempo de vida media de eliminación de 20 a 40 horas. En el torrente sanguíneo, aproximadamente el 40 % de colchicina se une a la albúmina, consiguiendo concentraciones elevadas en



hígado, riñón, bazo y tracto gastrointestinal^{9,22}. Es metabolizada predominantemente por vía hepática por desmetilación y un 20 % se elimina sin modificarse por vía renal^{10,12}. Aunque el máximo de concentraciones plasmáticas ocurren a una hora de ser administrada, los efectos antiinflamatorios máximos se desarrollan de 24 a 48 horas basados en la acumulación intra-leucocitos²³. La colchicina alcanza concentraciones mucho más altas en los leucocitos que en el plasma y persiste en ellos por varios días después de la administración oral²³.

Mecanismo de acción:

La colchicina ejerce su acción principalmente a través de la inhibición de la polimerización de los microtúbulos del citoesqueleto celular. Por su capacidad de asociarse a la tubulina, proteína microtubular, la colchicina interrumpe así la polimerización de los microtúbulos y esto afecta a una variedad de procesos esenciales celulares que incluyen formación del huso mitótico, el mantenimiento de la forma, señalización, división, migración y transporte celular⁹. Por lo cual, la colchicina interfiere con varias señales inflamatorias como la adhesión y reclutamiento de neutrófilos, la producción de superóxido, la activación del inflamósoma, la vía del efector RhoA/Rho cinasa y la vía del factor nuclear κ B (NF- κ B, *nuclear factor* κ B) inducido por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , *tumor necrosis*

factor alpha), atenuando así la respuesta inflamatoria^{9,22,24}. En particular, la colchicina inhibe el ensamblaje del inflamósoma NLRP3 (del inglés *nucleotide oligomerization domain, leucine-rich repeats, and pyrin*), resultando en la inhibición de la liberación de la IL-1 β y la expresión de otras citosinas e interleucinas proinflamatorias importantes, como la IL-6¹¹.

Varios mecanismos han sido propuestos para explicar el posible beneficio de la colchicina en la prevención de eventos cardiovasculares. Se ha demostrado que inhibe la activación, acceso, ingreso y quimiotaxis de neutrófilos en un ambiente proinflamatorio; lo cual podría reducir la inestabilidad de las placas ateromatosas coronarias y, por tanto, el riesgo de eventos cardiovasculares^{9-10,12,24}.

Reacciones adversas e interacciones con otros fármacos

La colchicina es generalmente bien tolerada y las revisiones y metanálisis que incluyen ensayos controlados y aleatorizados que evalúan su efecto en las enfermedades cardiovasculares no han reportado reacciones adversas serias con el uso de este fármaco, aunque sí se describen reacciones -descritas como intolerancia- consistentes en diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, que se presentan en el 10-15 % de los casos y que contribuyen a la interrupción del tratamiento¹⁵⁻¹⁶. Estos

efectos usualmente son autolimitados y no se observan con frecuencia con la administración de dosis bajas (0.5-1mg por día)^{15-16,19}. Las manifestaciones gastrointestinales suelen aparecer durante el primer mes de tratamiento, y en algunos pacientes ceden espontáneamente sin interrumpir el fármaco¹⁸.

No obstante, con dosis mayores de 2mg/día, se han reportado casos raros de neuritis periférica reversible, miopatía, alopecia, inhibición de la espermatogénesis pero no de la fertilidad, déficit de vitamina B12 y supresión de la médula ósea; con el uso continuo de colchicina a dosis de 2mg/día¹⁸.

La colchicina debe ser usada con precaución en pacientes con enfermedad renal o hepática avanzada, y en el uso concomitante con ciertos medicamentos con efecto cardiovascular, incluyendo la amiodarona, digoxina, diltiazem y verapamilo. También con el uso de otros fármacos como la ciclosporina, eritromicina, ketoconazol y claritromicina; con esta última se han reportado interacciones fatales con dosis mayores de 1mg diario de colchicina.^{12,18,25}

La toxicidad puede conducir a serios efectos adversos, incluyendo citopenias, neuropatías, fallo hepático, y raddomiolisis, particularmente cuando se usan altas dosis en el contexto de insuficiencia renal o hepática¹⁹. También se ha considerado que

la colchicina pudiera incrementar el efecto miopático de las estatinas¹⁸.

A pesar de estas consideraciones, su uso seguro a largo plazo fue demostrado en el estudio LoDoCo²⁶, donde fue usado a bajas dosis por más de tres años en pacientes con EAC. Los trastornos gastrointestinales se reportaron dentro de las reacciones adversas más frecuentes, con un 2.5%²⁶. No obstante, se requiere de otros estudios que evalúen la seguridad, a largo plazo, de la terapia con bajas dosis en pacientes con enfermedad cardiovascular.

En resumen, la colchicina goza de un excelente perfil de seguridad e inicio rápido de acción, las dosis diarias a largo plazo de hasta dos miligramos por día están aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA)³³ y las reacciones adversas con implicaciones clínicas, producto de su interacción con otros medicamentos, son limitadas.^{12,18,26}

• **Colchicina y enfermedad arterial coronaria estable.**

Estudios preclínicos y clínicos han permitido considerar el beneficio del tratamiento con colchicina sobre la placa aterosclerótica, dado por su efecto sobre la inflamación; los que apoyan la utilidad de este fármaco para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con EAC estable²⁷⁻²⁸.



Cecconi et al.²⁷, evaluaron el efecto de la colchicina sobre la placa aterosclerótica en un modelo de aterosclerosis avanzada en aorta de conejos. Se indujo aterosclerosis en la aorta abdominal de 20 conejos con dieta hipercolesterolémica y denudación endotelial con balón. Los conejos fueron aleatorizados en dos grupos a recibir colchicina o placebo durante 12 semanas. Se evidenció una ligera tendencia a menor progresión de la carga aterosclerótica en el grupo con tratamiento ($4,7 \pm 3,2 \text{ mm}^3$ vs $6,1 \pm 2,4 \text{ mm}^3$), aunque sin diferencias significativas. Este estudio sugiere que la colchicina podría estabilizar la placa aterosclerótica reduciendo su componente inflamatorio, sin reducir el tamaño ni el contenido lipídico de la misma²⁷.

Nidorf y Thompson²⁸, reportaron que en pacientes con EAC estable y niveles elevados de PCR, el tratamiento con colchicina (0.5 mg dos veces al día), añadido a la aspirina y atorvastatina, resultó en una disminución de los niveles de PCR en un 60% a las cuatro semanas, comparados con los pacientes control. Estos resultados confirman el efecto de la colchicina sobre el proceso inflamatorio presente en los pacientes con EAC²⁸.

Dos estudios retrospectivos, han relacionado el uso continuo de colchicina a largo plazo con efectos beneficiosos en la reducción en los eventos coronarios²⁹⁻³⁰. En el primer estudio, el objetivo primario fue

evaluar la prevalencia de IAM en una cohorte de pacientes con gota bajo tratamiento con colchicina y en otro grupo sin tratamiento²⁹. En total, se evaluaron 1288 pacientes con gota. Los pacientes tratados con colchicina tuvieron una menor prevalencia de IAM (1.2% vs 2.6%; $p = 0.03$), para una reducción del riesgo relativo del 54%; así como tendencias hacia la reducción de la mortalidad por todas las causas y menores nivel de PCR respecto a aquellos que no tomaron colchicina²⁹.

Más recientemente, Solomon et al.³⁰ también estudiaron los efectos del tratamiento con colchicina sobre el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad por todas las causas en una cohorte de pacientes con gota. Se estudiaron 501 pacientes tratados con colchicina e igual número sin tratamiento, con un seguimiento medio de 16.5 meses. Durante el seguimiento se observaron 28 eventos cardiovasculares en el grupo con colchicina y 82 en el grupo de no uso, para una reducción del riesgo relativo del 49% en relación con el objetivo primario. Se observó además, una reducción del 73% de la mortalidad por todas las causas³⁰. Estos estudios fundamentan los beneficios de la colchicina en la reducción del riesgo cardiovascular, aunque su diseño, retrospectivo, limita el alcance de sus hallazgos.

El mayor potencial de la colchicina como una terapia adjunta para la prevención secundaria de la EAC es apoyada por los hallazgos del estudio LoDoCo²⁶ (*Low Dose Colchicine*). Se trata de un ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado y abierto, aunque con un comité de adjudicación de eventos ciego al tratamiento recibido, que incluyó un total de 532 pacientes con EAC estable los que fueron aleatorizados a recibir o no colchicina (0.5 mg/día) asociada al tratamiento médico estándar, con un seguimiento medio de 3 años. El tratamiento con colchicina demostró una significativa reducción en la incidencia del evento combinado (SCA, parada cardíaca extrahospitalaria o ictus isquémico no cardioembólico) al compararlo con los controles (5.3% vs 16% respectivamente), con una reducción del riesgo relativo del 67% y un número necesario a tratar de 11²⁶. Estos hallazgos, indican la eficacia del tratamiento con colchicina en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con EAC estable, dado por su efecto antiinflamatorio sobre la placa aterosclerótica. La principal limitación del estudio LoDoCo es su diseño no ciego, lo cual obliga a ensayos clínicos confirmatorios para poder validar sus conclusiones²⁶.

En el seguimiento, 30 (11%) pacientes suspendieron de forma tardía la colchicina: 11 por enfermedad intercurrente, 5 por

iniciativa propia y 14 por efectos adversos, 7 de estos por problemas intestinales (2.5%)²⁶. Este estudio avaló se incluyera a la colchicina como un fármaco a tener en cuenta en la puesta al día sobre “Estrategias de prevención secundaria del síndrome coronario agudo” publicadas recientemente en la Revista Española de Cardiología, por su posible valor en prevención secundaria a dosis de 0,5 mg/día, con evidencias en la reducción de eventos coronarios³¹.

En la actualidad se realiza el estudio LoDoCo2 (*Low Dose Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease*) (ACTRN12614000093684), patrocinado por Australia. Se trata de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, sobre el efecto de bajas dosis de colchicina (0.5mg/día) que tiene planificado incluir 5500 pacientes con EAC estable. El objetivo primario es evaluar la eficacia clínica del tratamiento con colchicina, comparada con placebo, sobre la incidencia de la ocurrencia del evento compuesto por muerte cardiovascular, SCA no fatal o ictus isquémico no fatal, en pacientes con EAC estable. Este estudio se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes.



• Colchicina y síndrome coronario agudo

Aun en el contexto contemporáneo, los pacientes que han presentado un SCA tienen un alto riesgo de ECAM, debido a la progresión de la enfermedad aterosclerótica tanto en la lesión culpable como en otras partes del árbol coronario, lo que ocurre, no obstante, la terapia médica óptima¹. Se requiere de estrategias terapéuticas clínicamente aplicables que puedan mitigar este proceso y así proporcionar cardioprotección⁷. Estas observaciones han llevado a considerar el uso de tratamientos que tienen el potencial de limitar el estado inflamatorio que conduce a la inestabilidad de la placa y a la aterotrombosis en una placa aterosclerótica nativa y en el lecho del *stent*³²⁻³³. La colchicina ha emergido como un fármaco potencialmente útil para dichos fines, aunque los estudios que evalúan su uso en pacientes con SCA han sido escasos³².

Estudios experimentales han evaluado el efecto de la colchicina en el SCA, bajo la premisa de que sus efectos antiinflamatorios pueden ejercer efectos cardioprotectores en la isquemia aguda. Recientemente, un estudio que evaluó el impacto de la colchicina sobre el daño por reperfusión, en un modelo de infarto en ratones, encontró que la colchicina produce una reducción significativa del tamaño del infarto, mejora los parámetros hemodinámicos y disminuye la fibrosis cardíaca³⁴.

Algunos autores han explorado los mecanismos patofisiológicos que potencialmente explicarían las propiedades ateroprotectoras de la colchicina en pacientes con SCA. Martínez et al.³³, encontraron incremento en la producción intracardíaca de citocinas proinflamatorias, específicas de inflammasoma: IL-1 β , IL-18, así como IL-6 en pacientes con SCA respecto a los estables. En estos pacientes, la administración posterior de colchicina (1mg, seguido por 0.5mg una hora después), previa a la angiografía coronaria, se asoció con una rápida y significativa reducción en la producción transcoronaria de estas citocinas, lo que sugiere el posible papel terapéutico de la colchicina en suprimir agudamente la inflamación asociada a la aterosclerosis³³. También se ha reportado que el tratamiento con colchicina reduce marcadamente los niveles de IL-1 β intracelular y la secretada por los monocitos, además de suprimir la activación del inflammasoma NLRP3, en pacientes con SCA³⁵.

Deftereos et al.³⁶, en un estudio piloto que incluyó 151 pacientes con IM con elevación del segmento ST, tratados con ICP primaria, el tratamiento con colchicina (comienzo 1.5 mg y 0.5 mg una hora después, continuar con 0.5 mg dos veces al día) versus placebo, por cinco días, redujo el área bajo la curva de la concentración de *creatinine kinase-MB* (CK-MB), así como el tamaño del infarto,

definido por el realce tardío de gadolinium usando imágenes de resonancia magnética cardíaca, realizadas seis a nueve días después del infarto. El tamaño del infarto estuvo positivamente asociado con los niveles de PCR y neutrófilos y el tratamiento con colchicina se relacionó con niveles inferiores de estos biomarcadores. Aunque en este estudio no se evalúa la evolución clínica, las variables consideradas se han relacionado con el pronóstico y los eventos clínicos, por lo que estos hallazgos sugieren un beneficio del tratamiento anti inflamatorio en el período peri infarto. En este estudio se requirió discontinuación del tratamiento en el 26% de los pacientes del grupo con colchicina versus el 4% en el grupo control, por diarreas en la mayoría de los casos y náuseas y vómitos en tres casos. No se reportaron casos de mielotoxicidad³⁶.

Sin embargo, Raju, et al.³⁷, en un ensayo piloto, controlado y aleatorizado que incluyó 80 pacientes que presentaban SCA o ictus isquémico, tratados por 30 días con colchicina (1mg/ día) o placebo, no encontraron diferencias entre los niveles de PCR de los pacientes tratados y los no tratados, al evaluarlos 30 días después de evento. En este estudio la colchicina fue bien tolerada, sin efectos tóxicos serios, aunque se presentó una mayor frecuencia de diarreas³⁷.

Un estudio piloto recientemente publicado³⁸, evaluó mediante angiografía coronaria tomográfica computarizada (angio TAC) los efectos sobre la morfología de placa aterosclerótica del tratamiento con bajas dosis de colchicina, en pacientes con SCA reciente (menos de un mes). Se incluyeron 80 pacientes a los que se les administró Colchicina (0.5mg/día), además de la TMO, y fueron seguidos por 12 meses. La terapia con Colchicina redujo significativamente el *low attenuation plaque volumen (LAPV)*, un marcador de inestabilidad de la placa en angio TAC coronaria y un robusto predictor de eventos cardiovasculares adversos. También se encontró reducción de los niveles de PCR, en el grupo de pacientes tratados con colchicina. Además, existió significativa asociación lineal entre los cambios en el LAPV y los cambios en los niveles de PCR, sugiriendo que estos dos procesos están relacionados³⁸.

Estos hallazgos sugieren que la terapia con bajas dosis de colchicina modifica favorablemente la placa coronaria, independientemente de la terapia con altas dosis de estatinas. Los autores destacan que las mejorías en la morfología de la placa son probablemente debidas a las propiedades antiinflamatorias de la colchicina, lo que se demostró por la reducción de los niveles de PCR. En este estudio, solo un paciente desarrolló un evento adverso relacionado



con la terapia con colchicina, consistente en intolerancia gastrointestinal, particularmente diarrea³⁸.

Los estudios citados tienen como limitación que no evalúan la evolución clínica de los pacientes, se requiere de estudios adicionales que permitan establecer las recomendaciones para el tratamiento con colchicina en pacientes con SCA. En la actualidad se realizan varios ensayos clínicos aleatorizados que evalúan los mecanismos y los posibles beneficios del tratamiento antiinflamatorio con colchicina, en pacientes con SCA.

El ensayo clínico aleatorizado COLCOT (*Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial*) (N= 4,500; NCT02551094), patrocinado por el *Montreal Heart Institute* en Canadá se propone evaluar si el tratamiento a largo plazo con colchicina reduce la tasa de nuevos eventos cardiovasculares en pacientes con SCA reciente. Incluye pacientes que han sufrido un IMA documentado (en los últimos 30 días) y después de habersele realizado cualquier proceder de revascularización percutánea asociada con el infarto. Los pacientes recibirán colchicina (0.5mg/día) o placebo por un periodo aproximado de dos años o hasta que se obtenga alguno de los objetivos primarios. Este estudio se encuentra actualmente en la fase de reclutamiento de pacientes.

El estudio COLCOT pondrá a prueba a la colchicina en la prevención secundaria del infarto del miocardio. Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados permitirán definir si la inhibición aguda de los principales efectores de la cascada inflamatoria con bajas dosis de colchicina contribuye a reducir la incidencia de nuevos eventos coronarios, tan frecuentes en pacientes que presentan SCA.

• Colchicina e intervencionismo coronario percutáneo

Determinados avances técnicos, que minimizan el perfil de riesgo de los catéteres utilizados, manteniendo al mismo tiempo altos grados de eficacia, han convertido la ICP en una práctica altamente segura, tanto a corto como a medio plazo. Sin embargo, la reestenosis, necesidad de nueva revascularización y eventos cardiovasculares adversos continúan presentándose en estos pacientes¹.

Desde la década de los 90 se ha manejado que algunos grupos de fármacos (antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, bloqueadores de los canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, hipolipemiantes, inmunosupresores, antiinflamatorios, entre otros) podrían ser útiles para reducir la reestenosis y tal vez alcanzar relevancia clínica³⁹. La evidencia

que sugiere que la inflamación vincula la lesión vascular temprana con la eventual consecuencia del crecimiento neointimal y el compromiso de la luz, ha proporcionado objetivos terapéuticos potenciales para la reestenosis.

La colchicina, por sus propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas es teóricamente atractiva como un fármaco que podría interferir con la formación de neointima reduciendo así la tasa de reestenosis^{10,12,40}. El rápido efecto clínico de la colchicina, relacionado con su rápida absorción y alta biodisponibilidad oral, con concentraciones pico que ocurren en el plasma en una hora de la ingestión, favorecen su uso en el ICP^{12,18}. Varios estudios experimentales básicos o clínicos han evaluado su efecto en este contexto⁴¹⁻⁴³. Un estudio, realizado en un modelo animal con perros, a los cuales se les realizó angioplastia en el segmento iliofemoral derecho fueron incluidos en tres grupos: grupo control, un grupo que recibió 0.5 mg/Kg/día de colchicina y otro que recibió 1mg/Kg/día, comenzando dos días antes de la angioplastia⁴¹. Dos semanas después se les tomó muestras de sangre para análisis de toxicidad del fármaco y determinación de la expresión de leucocitos. Con respecto al grupo control se redujo la proliferación intimal en un 32% y un 58% en el grupo de baja y alta dosis de colchicina

respectivamente, así como reducción en la expresión de leucocitos en 12% y 55% respectivamente. Este estudio demostró que el tratamiento oral con colchicina por dos semanas redujo significativamente la hiperplasia intimal así como la expresión de leucocitos, sin aparente toxicidad⁴¹.

Sin embargo, en la década del 90, dos ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de la colchicina en la prevención de reestenosis después de angioplastia de balón, en la era pre-*stent*, fallaron para encontrar beneficios⁴²⁻⁴³. O'Keefe, et al⁴² estudiaron pacientes tratados con angioplastia de balón y encontraron reestenosis en el 45% de los pacientes del grupo tratado con placebo comparado con el 41% de los pacientes del grupo tratado con colchicina (no diferencia significativa). Similares resultados fueron reportados por Freed, et al⁴³ en esa misma etapa.

Más recientemente, un estudio multicéntrico, doble ciego, incluyó pacientes diabéticos con edades entre 40 y 80 años, con contraindicación para un *stent* liberador de fármaco, a los que se les implantó *stent* convencional⁴⁴. Dichos pacientes fueron aleatorizados a recibir colchicina 0,5 mg dos veces al día o placebo, durante 6 meses. La reestenosis y la formación de neointima fueron evaluados con angiografía y ecografía intravascular (IVUS, del inglés) seis meses después de la ICP. Un total de 196



pacientes fueron incluidos en el análisis final, 100 en el grupo que recibió colchicina y 96 en el de placebo. La tasa de reestenosis angiográfica fue del 16% en el grupo de colchicina versus 33% en los controles ($p=0,007$; *odds ratio*=0,38). El número necesario a tratar para evitar un caso de reestenosis fue de seis pacientes. Similares fueron los resultados de la reestenosis intrastent definida por IVUS (*odds ratio* 0,42; número necesario a tratar cinco). Los investigadores aseguran que la colchicina se asoció con una menor proliferación intimal y menor tasa de reestenosis intrastent cuando se administra a pacientes diabéticos después de la ICP con *stent* convencional⁴⁴. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento se limitaron en gran medida a problemas gastrointestinales⁴⁴. Los autores sugieren que la discrepancia con estudios previos parece estar relacionada con la diferencia existente entre los mecanismos de reestenosis después de angioplastia con balón o la reestenosis intrastent⁴⁴. En la angioplastia que se realiza solamente con balón, la retracción elástica del vaso y el remodelado constrictivo juegan un papel sustancial en el proceso de reestenosis, mientras que la hiperplasia neointimal es solo parcialmente responsable de este proceso. La colchicina no tiene efecto sobre la retracción elástica o el remodelado. En contraste, la reestenosis intrastent es casi exclusivamente debida a

formación de neoíntima, donde la colchicina parece ser más efectiva⁴⁴. Aunque los resultados fueron favorables, en este estudio no se evaluó la evolución clínica, por lo que se requiere de ensayos clínicos que confirmen el papel de la colchicina en el tratamiento post ICP.

En la actualidad se realiza un ensayo clínico: *Anti-inflammatory Effects of Colchicine in PCI* (NCT01709981), patrocinado por la *New York University School of Medicine*, Estados Unidos, con el propósito de caracterizar el efecto de la colchicina sobre la respuesta inflamatoria y la mionecrosis peri-proceder y el IM en pacientes tratados mediante ICP. El objetivo primario es evaluar los niveles de IL-6 post proceder y el objetivo secundario evaluar otros marcadores inflamatorios relevantes tales como moléculas de adhesión, conteo de leucocitos y conteo de neutrófilos; así como la incidencia de eventos cardiacos adversos. Los pacientes serán aleatorizados a doble ciego para placebo o colchicina (1.2mg una a dos horas antes de la ICP, seguido por 0.6 mg, una hora después)⁴⁵.

Otro ensayo clínico: *Colchicine in Percutaneous Coronary Intervention* (NCT02594111), se realiza como extensión de la investigación anterior, pero tiene como objetivo primario evaluar necrosis miocárdica peri-proceder y como objetivo secundario ECAM, en una población de pacientes tratados mediante ICP. Los

investigadores evaluarán si la colchicina (1,8 mg PO durante 1 hora antes del ICP) reduce la incidencia de eventos cardiovasculares adversos posteriores al ICP en el contexto de un estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. También se caracterizará la biología de los neutrófilos en el daño vascular agudo y los efectos de la colchicina sobre la biología de los neutrófilos en este contexto. Ambos estudios se encuentran actualmente en la fase de reclutamiento de pacientes.

Un ensayo multicéntrico aleatorizado, a doble ciego *Colchicine and Spironolactone in Patients with STEMI/SYNERGY Stent Registry (CLEAR-SYNERGY)*⁴⁶ también se realiza en la actualidad para evaluar los efectos de colchicina 0.5 mg dos veces al día y/o espironolactona 25mg una vez al día, siguiendo ICP primaria en el contexto del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. El objetivo primario es una combinación de muerte cardiovascular, IM recurrente o ictus⁴⁶.

En resumen, la colchicina es un fármaco con demostradas propiedades antiinflamatorias y antiproliferativas, bien tolerado a bajas dosis, de bajo costo y amplia disponibilidad. Su reconocido potencial terapéutico en la prevención secundaria de la EAC, obliga a realizar estudios futuros que permitan validar su eficacia y establecer las

recomendaciones para su uso en este contexto.

Referencias bibliográficas

1. Mann D, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, editors. BRAUNWALD Tratado de cardiología: Texto de medicina cardiovascular. Vol 1. 10a Ed. Elsevier. Madrid. España. 2015.
2. Anuario Estadístico de Salud. Cuba. 2017. Disponible en: files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Español-2017-ed-2018.pdf. Consultado enero 2019.
3. Khambhati J, Engels M, Allard-Ratick M, Sandesara PB, Quyyumi AA, Sperling L. Immunotherapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: Promise and possibilities. *Atherosclerosis*. 2018; 276: 1-9.
4. Montecucco F, Liberale L, Bonaventura A, Vecchiè A, Dallegri F, Carbone F. The role of inflammation in cardiovascular outcome. *Curr Atheroscler Rep*. 2017; 19: 11. DOI 10.1007/s11883-017-0646-1.
5. Arbel Y, Abuzeid W, Rosenson RS, Weisman A, Farkouh ME. Old drugs for new indications in cardiovascular medicine. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2018; 32:223-32. doi: 10.1007/s10557-018-6785-y.
6. Bäck M, Hansson G K. Anti-inflammatory therapies for atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015; 12: 199–211; published online 10 February 2015; doi:10.1038/nrcardio.2015.5.
7. Ridker M, Narula J. Will Reducing Inflammation reduce vascular Event rates? *JACC: Cardiovascular Imaging* Oct 2017, 2432; DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.10.001.
8. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al, CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;



- 377:1119-31. doi: 10.1056/NEJMoa1707914.Epub 2017 Aug 27. PubMed PMID: 28845751.
9. Angelidis C, Kotsialou Z, Kossyvakis C, Vrettou AR, Zacharoulis A, Kolokathis F, et al. Colchicine pharmacokinetics and mechanism of action. *Curr Pharm Des.* 2018; 24: 659-63. DOI: 10.2174/1381612824666180123110042
10. Leung YY, Hui LLY, Kraus VB. Colchicine --- update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015; 45:341-350. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.06.013.
11. Nidorf SM, Thompson PL. Why colchicine should be considered for secondary prevention of atherosclerosis: An overview. *Clin Ther.* 2019; 41:41-8.
12. Tong DC, Wilson AM, Layland J. Colchicine in cardiovascular disease: an ancient drug with modern tricks. *Heart.* 2016; 102:995–1002.
13. Lennerz C, Barman M, Tantawy M, Sopher M, Whittaker P. Colchicine for primary prevention of atrial fibrillation after open-heart surgery: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017; 249: 127-37.
14. Hemkens LG, Ewald H, Gloy VL, Arpagaus A, Olu KK, Nidorf M, et al. Colchicine for prevention of cardiovascular events. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 1. Art. No.: CD011047. DOI: 10.1002/14651858.CD011047.
15. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, Al-Omran M, Gupta N, Teoh H, et al. Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015; 15:96. doi:10.1186/s12872-015-0068-3.
16. Papageorgiou N, Briasoulis A, Lazaros G, Imazio M, Tousoulis D. Colchicine for prevention and treatment of cardiac diseases: A meta-analysis. *Cardiovasc Ther.* 2017; 35: 10-8.
17. Salih M, Smer A, Charnigo R, Ayan M, Darrat YH, Traina M, et al. Colchicine for prevention of post-cardiac procedure atrial fibrillation: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2017; 243: 258-62.
18. Nidorf SM, Eikelboom JW, Thompson PL. Colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2014 16:391. DOI 10.1007/s11883-013-0391-z.
19. Casanova P, Artola RT, Mihos CG, Pineda AM, Santana O. The cardiovascular effects of colchicine: A comprehensive review. *Cardiol Rev.* 2015; 23:317-322.
20. Lin B, Pillinger M, Shah B, Tenner C. Use of colchicine in atherosclerotic heart disease. *J Emerg Dis Prev Med.* 2018; 1:2-4.
21. Fiolet ATL, Nidorf SM, Mosterd A, Cornel JH. Colchicine in stable coronary artery disease. *Clin Ther.* 2019; 41:30-40.
22. Slobodnick A, Shah B, Pillinger MH, Krasnokutsky S. COLCHICINE: OLD AND NEW. *Am J Med.* 2015; 128: 461–70. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.12.010
23. Chappay ON, Niel E, Wautier JL, Hung PP, Dervichian M, Cattani D, et al. Colchicine disposition in human leukocytes after single and multiple oral administration. *Clin Pharmacol Ther.* 1993; 54:360–7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8222477>.
24. Leung YY, Yao HLL, Kraus VB. Colchicine-- Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:341-50.
25. US Food and Drug Administration. Drug development and drug interactions: table of substrates, inhibitors and inducers. [http:// www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm) (2011).
26. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61:404–10. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.027.

- 27.Cecconi A, Vílchez JP, De Castro JM, López-Melgar B, Sánchez-González J, Ruiz-Cabello J, et al. Efecto de la colchicina sobre la placa aterosclerótica en un modelo de aterosclerosis avanzada de aorta en el conejo. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69 Supl 1:183.
- 28.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; 99:805–7. doi:10.1016/j.amjcard.2006.10.039. 58.
- 29.Crittenden DB, Lehmann RA, Schneck L, Keenan RT, Shah B, Greenberg JD, et al. Colchicine use is associated with decreased prevalence of myocardial infarction in patients with gout. *J Rheumatol*. 2012; 39:1458–64.
- 30.Solomon DH, Liu C, Kuo I, Zak A, Kim SC. Effects of colchicine on risk of cardiovascular events and mortality among patients with gout: a cohort study using electronic medical records linked with Medicare claims. *Ann Rheum Dis*. 2015; 0:1–6. doi:10.1136/annrheumdis-2015-207984.
- 31.Quiles J, Miralles-Vicedo B. Estrategias de prevención secundaria del síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67:844-848. DOI: 10.1016/j.recesp.2014.04.015.
- 32.Vaidya K, Martínez G, Patel S. The role of colchicine in acute coronary syndromes. *Clin Ther*. 2019; 41:11-20.
- 33.Martínez GJ, Robertson S, Barraclough J, Xia Q, Mallat Z, Bursill C, et al. Colchicine acutely suppresses local cardiac production of inflammatory cytokines in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4:e002128. doi: 10.1161/JAHA.115.002128.
- 34.Akodad M, Fauconnier J, Sicard P, Huet F, Blandel F, Bourret A, et al. Interest of colchicine in the treatment of acute myocardial infarct responsible for heart failure in a mouse model. *Int J Cardiol* .2017; 240: 347-53. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.126>
- 35.Robertson S, Martínez GJ, Payet CA, Barraclough JY, Celermajer DS, Bursill C, et al. Colchicine therapy in acute coronary syndrome patients acts on caspase-1 to suppress NLRP3 inflammasome monocyte activation. *Clin Sci (Lond)*. 2016; 130:1237-46. doi: 10.1042/CS20160090.
- 36.Deftereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, Alexopoulos N, Filippatos G, PapoutsidakisN, et al. Antiinflammatory treatment with Colchicine in acute myocardial infarction: A Pilot Study. *Circulation*.2015; 132:1395–1403.doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017611.
- 37.Raju NC, Yi Q, Nidorf M, Fagel ND, Hiralal R, Eikelboom JW. Effect of colchicine compared with placebo on high sensitivity C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome or acute stroke: a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis*. 2012; 33:88-94.
- 38.Vaidya K, Arnott C, Martínez GL, 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*. 2017. Article in press. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.08.013.
- 39.Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, Fagin J. A paradigm for restenosis based on cell biology: Clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17:758-69. ; DOI: 10.1016/S0735-1097(10)80196-2.
- 40.Bhattacharyya B, Panda D, Gupta S, Banerjee M. Anti-mitotic activity of colchicine and the structural basis for its interaction with tubulin. *Med Res Rev*. 2008; 28:155–83.
- 41.Atta HM, El-Rehany MA, Abdel Raheim SR, Fouad R, GalalAM. Colchicine inhibits intimal hyperplasia and leukocyte VEGF expression in dogs. *J Surg Res*. 2008; 146:184–9.



42.O'Keefe JH, McCallister BD, Bateman TM, Kuhnlein DL, Ligon RW, Hartzler GO. Ineffectiveness of colchicine for the prevention of restenosis after coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol. 1992; 19:1597–600.

43.Freed M, Safian RD, O'Neill WW, Safian M, Jones D, Grines CL. Combination of lovastatin, enalapril, and colchicine does not prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Am J Cardiol. 1995; 76:1185–8.

44.Deftereos S, Giannopoulos G, Raisakis K, Kossyvakis C, Kaoukis A, Panagopoulou V, et al. Colchicine treatment for prevention of bare-metal

stent restenosis in diabetics. J Am Coll Cardiol. 2013; 61:1679–85.

45.Shah B, New York University School of Medicine. Anti-inflammatory Effects of Colchicine in PCI. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709981>.

46.ClinicalTrials.gov. Colchicine and spironolactone in patients with STEMI / SYNERGY stent registry (CLEAR-SYNERGY). October 25, 2017 [cited 2017 Dec 10]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03048825>.

Recibido: 22-03-2019

Aceptado: 24-04-2019



Esta obra está bajo una [licencia de
Creative Commons Reconocimiento-
NoComercial-CompartirIgual 4.0](#)

Internacional.

