

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS: PUESTA AL DÍA

ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN CORONARY SYNDROMES: AN UPDATE

JORGE SEBASTIÁN CASTRO ORTEGA¹, CLAUDIO HIGA²

RESUMEN

La inflamación está íntimamente relacionada con la patogénesis de las lesiones isquémicas, fibrosis y al proceso de remodelamiento cardíaco. Es por este motivo que los tratamientos antiinflamatorios mediante la inhibición de las citocinas inflamatorias han sido ampliamente estudiados. Los fármacos dirigidos contra el factor inflamatorio, como el canakinumab y los antiinflamatorios clásicos como la colchicina, han confirmado la teoría inflamatoria de la cardiopatía coronaria por sus resultados prometedores.

Debido a los resultados de distintos estudios, la guía europea de prevención de enfermedades cardiovasculares de agosto de 2021, hace una recomendación IIb con nivel de evidencia A para el uso de colchicina en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, en prevención secundaria, particularmente en aquellos pacientes mal controlados para otros factores de riesgo cardiovasculares¹, mientras que en síndrome coronario agudo no existe información sólida para su indicación.

Por otro lado, medicamentos como el alopurinol, metotrexato y tocilizumab también han sido estudiados en distintos escenarios isquémicos, pero con resultados negativos. Al momento hay múltiples estudios en curso sobre la efectividad y seguridad de los agentes antiinflamatorios, cuyo resultado se espera para definir su aplicación en la práctica diaria.

Palabras clave: síndrome coronario agudo y antiinflamatorios, colchicina y corazón, inflamación en aterosclerosis, inflamación e infarto agudo de miocardio, alopurinol y prevención en síndrome coronario agudo.

ABSTRACT

Inflammation is closely related to the pathogenesis of ischemic lesions, fibrosis, and the cardiac remodeling process. It is for this reason that anti-inflammatory treatments, by inhibiting inflammatory cytokines, have been widely studied. Drugs directed against the inflammatory factor, such as canakinumab and classic anti-inflammatory drugs such as colchicine, have confirmed the inflammatory theory of coronary heart disease due to their promising results.

Due to the results of different studies, the European guideline for the prevention of cardiovascular diseases from August 2021 makes a IIb recommendation with level of evidence A for the use of colchicine in patients with established cardiovascular disease, in secondary prevention, particularly in those patients poorly controlled for other cardiovascular risk factors¹. While in acute coronary syndrome there is no solid information for its indication.

On the other hand, medications such as allopurinol, methotrexate and tocilizumab have also been studied in different ischemic scenarios, but with negative results. At the moment there are multiple studies underway on the effectiveness and safety of anti-inflammatory agents, the results of which are expected to define their application in daily practice.

Keywords: acute coronary syndrome and anti-inflammatory drugs, colchicine and heart, inflammation in atherosclerosis, inflammation and acute myocardial infarction, allopurinol and prevention in acute coronary syndrome.

REVISTA CONAREC 2024;39(171):155-164 | [HTTPS://DOI.ORG/10.32407/RCON/2024171/0155-0164](https://doi.org/10.32407/RCON/2024171/0155-0164)

ABREVIATURAS

LDL	Lipoproteína de baja densidad
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa
IL	Interleucina
NLRP3	Inflamación del dominio pirina de la familia NLR que contiene 3
PCR	Proteína C reactiva
PECAM	Molécula de adhesión celular del endotelio plaquetario
AIT	Ataque isquémico transitorio
IC	Intervalo de confianza

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis conlleva un impacto cardiovascular crónico y peligroso para la salud; convirtiendo a la enfermedad cardiovascular en la causa más común de muerte en hombres y mujeres en todo el mundo¹. Su fisiopatología ha sido estudiada durante décadas llegando a la conclusión de que las lesiones principales se caracterizan por depósito lipídico en ciertas partes de la arteria acompañadas por células musculares y proliferación de matriz fibrosa^{1,2}.

El tratamiento de una placa complicada, con alteraciones significativas al flujo coronario, por un lado, muestra que el estado del paciente ha cambiado la estabilidad de la misma, es decir, de la cronicidad a eventos agudos. En aquellos pacientes es importante plantearse un tratamiento diferente o tal vez con nuevas herramientas en etapas más tempranas. Esta etapa, a la que varios autores denominan *ateroinflamación*, surge como eje central en la evolución y progresión del proceso de aterosclerosis, y aparece como un nuevo y claro objetivo terapéutico^{3,4}. Se ha probado que este mecanismo inflamatorio juega un papel importante en el inicio y progresión de la placa aterosclerótica. En la etapa temprana, se puede observar una lesión endotelial, metabolismo anormal lipídico, daño hemodinámico y todo este proceso se acompaña de cambios circulatorios mediados por inflamación en células endoteliales^{2,4}.

1. Residente de Cardiología, Hospital Alemán, CABA, Argentina.

2. Jefe de Servicio de Cardiología, Hospital Alemán, CABA, Argentina.

✉ **Correspondencia:** Jorge Sebastián Castro Ortega. Tel.: (+54) 1123911281. sebas-castro2901@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 10/2023 | Aceptado: 10/2023

En el contexto del infarto agudo de miocardio, la inflamación está profundamente relacionada con la patogénesis de lesiones isquémicas, fibrosis, y contribuye al tamaño del infarto y al proceso de remodelamiento cardíaco⁵.

Los tratamientos actuales en prevención tanto primaria como secundaria de eventos cardiovasculares, incluyendo antiagregantes plaquetarios, estatinas y medicamentos antiisquémicos como betabloqueadores y antagonistas de calcio, parecen ser subóptimos, reflejando mecanismos adicionales fisiopatológicos en aterotrombosis. Se los califica como subóptimos porque, a pesar de un tratamiento médico completo, el riesgo de eventos vasculares sigue siendo importante^{2,3,6}. Por lo tanto, la inflamación aparece como un objetivo terapéutico prometedor para múltiples estrategias antiinflamatorias que han sido testeadas^{3,4,6}.

El objetivo de esta monografía es actualizar en forma analítica la información hasta el presente sobre los diferentes mecanismos de acción e indicaciones; y, de existir beneficios en cuanto al uso de medicamentos antiinflamatorios en enfermedad coronaria, surge como un objetivo nuevo y prometedor. Al momento ya existen múltiples estudios que muestran resultados favorables y serán detallados a continuación. De esta manera, usando esta información, se pretende evaluar si su aplicación lleva a la disminución de la aterosclerosis, pudiendo reducir o evitar las complicaciones de placa.

METODOLOGÍA

Para la elaboración del siguiente trabajo se utilizaron artículos originales, revisiones, editoriales y diferentes publicaciones buscadas en de las bases de datos MEDLINE, Embase y en la de revisiones sistemáticas Cochrane, así como en las principales revistas internacionales de Cardiología y de Medicina Interna de la actualidad.

A su vez, se revisaron consensos y guías de práctica clínica sobre síndrome coronario agudo de la Sociedad Argentina de Cardiología, Sociedad Española de Cardiología, *American Heart Association* y Sociedad Europea de Cardiología.

Para la búsqueda se utilizaron los siguientes términos, aislados o en combinación: síndrome coronario agudo y antiinflamatorios, colchicina y corazón, inflamación en aterosclerosis, inflamación e infarto agudo de miocardio, alopurinol y prevención en síndrome coronario agudo. Se restringió la misma a los idiomas inglés y español, sin restricciones con respecto a la fecha de publicación. En primer término, se analizaron los trabajos de revisión que luego generaron nuevas búsquedas bibliográficas. En segunda instancia, se consideraron los artículos originales, guías y editoriales con el objetivo de realizar un análisis crítico y profundo del tema.

DESARROLLO

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad aterosclerótica es una enfermedad sistémica que puede afectar cualquier arteria del cuerpo, tales como aquellas que irrigan los miembros inferiores, como las ilíacas y femorales, o las que irrigan parénquima, como las arterias renales y mesentéricas, etc. Sin embargo, tanto la afección de las arterias coronarias como las arte-

rias carótidas generan dos condiciones mayores que son la isquemia cardíaca y la enfermedad cerebrovascular. Condiciones que son predominantemente asintomáticas, y es difícil determinar su incidencia⁷. Ambas entidades constituyen la primera y tercera causa de muerte a nivel mundial: representan un 84,5% de muertes cardiovasculares y un 29,2% de mortalidad por todas las causas^{8,9}.

En la base de la *National Health Interview Survey* (NHIS) 2018, la prevalencia ajustada por edad de todos los tipos de enfermedad cardíaca excluyendo hipertensión fue de 11,2%. En el caso de la raza blanca, se estimó en 11,5%, raza negra 10%, hispana/latina 8,2% y asiática 7,7%. En cuanto al género, la prevalencia ajustada por edad de enfermedad coronaria fue mayor en varones que en mujeres, con un 7,4% vs. 4,1%⁹.

El número absoluto de muertes por enfermedad aterosclerótica ha aumentado desde 1990. Sin embargo, la tasa de mortalidad por cada 100.000 habitantes disminuyó entre 1990-2010⁸. América latina, Caribe y norte de África disminuyeron este resultado un 24%, mientras que Asia y Europa central lo hicieron en un 13%^{9,10}.

Se estima que en Argentina las enfermedades no transmisibles (ENT), dentro de las que se incluyen las enfermedades cardiovasculares, representan el 81% del total de muertes de adultos. Las enfermedades cardiovasculares representan más de un tercio (35%) de estos decesos^{11,12}.

Las muertes por ataques al corazón han disminuido en un 44% durante los últimos 15 años en Argentina. Esta reducción se atribuye a un mejor tratamiento y a la medicación, aunque también se evidenció una cantidad significativamente menor de fumadores entre los años 1996 y 2011¹².

Por otro lado, una investigación presentada en el Congreso de la Sociedad Argentina de Cardiología, en octubre de 2015, demostró que la baja actividad física es responsable del 17% de las muertes cardiovasculares¹¹.

Teniendo en cuenta las estadísticas y números significativos de enfermedad cardiovascular y principalmente de eventos coronarios a pesar de los avances en el tratamiento de esta patología, continúa la búsqueda de nuevos mecanismos con sus respectivos tratamientos con el objetivo de contrarrestar estos eventos.

FISIOPATOLOGÍA

La aterosclerosis inicia con la disfunción endotelial acompañada de retención de lipoproteína de baja densidad (LDL) generando una modificación en la íntima de la pared arterial. Esta modificación asociada a factores aterogénicos adicionales promueven la activación de células endoteliales desencadenando un reclutamiento de monocitos⁸. Se inician diferentes vías de señalización inflamatoria, que permiten la formación de las placas lipídicas y representan la primera señal de aterosclerosis^{8,9}.

La disregulación de los mecanismos involucrados en la regulación de homeostasis de la pared arterial genera la disfunción endotelial^{9,10}. Cuando el endotelio pierde esta función reguladora se generan como consecuencia la vasoconstricción, la infiltración lipídica, la adhesión leucocitaria, la activación plaquetaria y el estrés oxidativo^{9,10}. Ello induce una respuesta inflamatoria, que es considerada como el primer paso a la formación de placas de aterosclerosis^{9,10}.

La disfunción endotelial también se explica a través de la reducción de la disponibilidad de óxido nítrico presente en las células musculares de la pared arterial. El óxido nítrico promueve la relajación de fibras musculares y es considerado una molécula protectora antitrombótica. Especialmente interviene en la reducción de la agregación plaquetaria, inflamación y oxidación tisular, la activación de factores tromboticos, factores de crecimiento de proliferación y migración^{8,10}. Sin embargo, los múltiples factores de riesgo cardiovascular reducen su concentración como consecuencia del aumento del estrés oxidativo¹⁰. Este denominado estrés oxidativo promueve la síntesis de citocinas proaterogénicas tales como factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucinas 1 y 6 (IL-1 e IL-6), moléculas de adhesión (VCAM-1 y ICAM-1) y quimiocinas a través del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B) y su activación^{2,3,8-10} (**Figura 1**).

Una vez que la LDL se deposita, se oxida. De esta manera se transforma en la clave del componente inflamatorio que promueve el desarrollo de la placa aterosclerótica^{9,10}. La oxidación se produce por radicales libres o por la actividad enzimática de fosfolipasas o lipooxigenasas. Los productos derivados de la oxidación de LDL inician la expresión de moléculas inflamatorias en los macrófagos¹³.

Continuando con el mecanismo aterogénico, existen varios tipos de estimulación endotelial. La tipo I ocurre cuando agentes inflamatorios inducen una respuesta en el tono microvascular, permeabilidad y quimiotaxis leucocitaria. La tipo II ocurre en respuesta a ciertos agentes proinflamatorios como IL-1 y TNF, endotoxinas y disturbios circulatorios^{2,8,10,13}. Consecuentemente, la activación genera una respuesta inflamatoria que empieza con un aumento en la producción de NF- κ B^{10,13}. Posteriormente se produce un reclutamiento de monocitos en la íntima, la misma que sigue una serie de pasos como el reclutamiento, adhesión, activación y trans migración de monocitos. Una vez en la íntima, los monocitos son diferenciados en macrófagos, que se pueden encontrar tanto en fenotipo proinflamatorio como antiinflamatorio y en respuesta a señales puede cambiar su fenotipo hacia una dirección⁹. En su estado inflamatorio libera citocinas y quimiocinas progresando la respuesta inflamatoria y expresa una batería de receptores que median el ingreso de LDL^{8,10}.

La acumulación de colesterol en el compartimiento subendotelial también promueve la formación de cristales de colesterol, tanto dentro como fuera de la célula, y contribuye al desarrollo de la placa aterosclerótica¹³. Los cristales de colesterol en la placa activan la inflamación del dominio pirina de la familia NLR 3 (NLRP3) en macrófagos generando una activación de vías proinflamatorias^{3,8,10,13}.

Una vez establecida, la placa sufre una transición desde su componente rico en lípidos hasta un crecimiento intimal caracterizado por células libres, conocido como capa necrótica. Para estabilizar la placa, la capa necrótica se cubre de tejido fibroso para desarrollar la capa fibrótica. El papel de esta capa es dar soporte estructural para evitar la exposición protrombótica^{10,13}.

Las distintas citocinas involucradas producen un fenotipo de síntesis que consecuentemente genera la producción de matriz extracelular como colágeno intersticial, elastina y proteoglicanos, llevando al cambio fibrótico de la placa^{9,10}. La composición final en espesor, matriz y contenido colágeno determinan la estabilidad de la placa¹⁰.

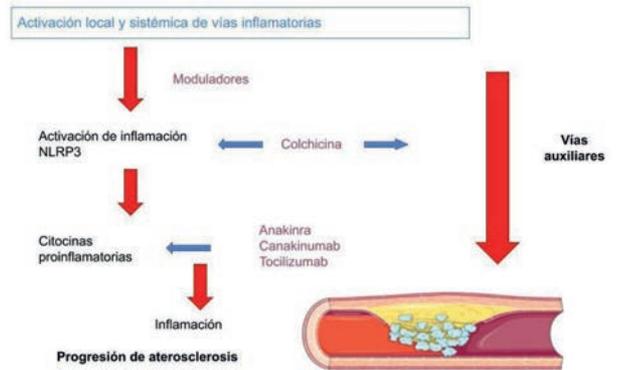


Figura 1. Activación de las vías inflamatorias. La activación del inflamasoma NLRP3 tiene un papel fundamental en la conducción de un desequilibrio de citocinas proinflamatorias con la activación de varios tipos de células y la consiguiente señalización inflamatoria progresiva. Se han evaluado varios fármacos con potencial para modular diferentes pasos de esta cascada. De: Vilela EM, Fontes-Carvalho R. Inflammation and ischemic heart disease: The next therapeutic target? *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021; 2: 321-8.

La capa necrótica constituye el núcleo de la placa, representada por una región hipocelular lipídica con poco soporte de colágeno. Mientras se desarrolla la placa aterosclerótica, la capa necrótica crece en tamaño por la consecuencia de dos factores, la muerte de macrófagos y un desbalance en la remoción de células apoptóticas. Ambos eventos contribuyen a un microambiente inflamatorio y estrés oxidativo, incrementando la vulnerabilidad de la placa^{10,13}.

Finalmente, células necróticas y apoptóticas liberan factor tisular, el mismo que en conjunto con lípidos oxidados aumenta la trombogenicidad de la capa necrótica^{8,9}.

ROTURA DE PLACA

Una placa es considerada vulnerable cuando muestra una larga capa necrótica, una delgada capa fibrótica y hay una respuesta inflamatoria aumentada debida a la continua exposición a moléculas proaterogénicas. La muerte de células musculares reduce la producción de matriz extracelular y aumenta o libera metaloproteinasas, haciendo a la capa fibrosa más débil.

La inflamación tiene un rol protagónico en cada etapa de formación de la placa, pero juega un rol remarcable en la inestabilidad de la capa fibrosa. La información demuestra que cuando la inflamación prevalece, el mantenimiento de una fuerte y rígida capa fibrosa disminuye, haciendo la capa inestable y susceptible de ruptura cuando se expone a ciertos factores hemodinámicos.

Cuando la placa se rompe o fisura, el espacio subendotelial se expone, desencadenando un proceso de coagulación para cubrir la superficie. Inicialmente las plaquetas se adhieren al colágeno subendotelial y se activan; cada vez más plaquetas son reclutadas para realizar el tapón en toda la superficie. Al mismo tiempo, elementos protrombóticos de la capa lipídica son liberados y se ponen en contacto con factores de coagulación del plasma. El factor tisular reacciona con el factor VII, activando la cascada de coagulación que culmina en la producción de trombina; la cual es un intermediario esencial para la for-

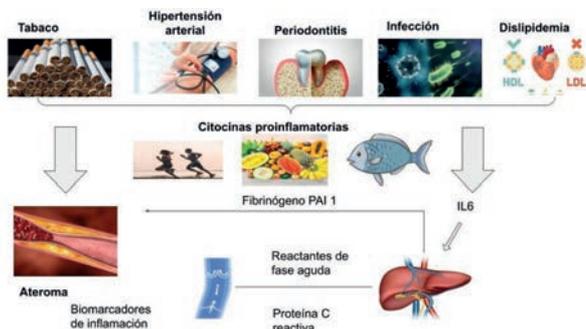


Figura 2. Factores de riesgo para la aterosclerosis. Los distintos factores de riesgo para la aterosclerosis pueden provocar la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 o el factor de necrosis tumoral alfa. Estos mediadores inflamatorios pueden promover la aterogénesis al actuar directamente a nivel de la pared arterial y promover la progresión y las complicaciones trombóticas de las placas. Las citocinas proinflamatorias también provocan la respuesta de fase aguda del hígado. De: Libby P. Inflammation in Atherosclerosis-No Longer a Theory. *Clin Chem.* 2021;67(1):131-142.

mación de fibrina. La fibrina es una proteína insoluble que forma mallas con las plaquetas y cubre la lesión formando una estructura firme denominada trombo. A medida que la lesión se expande se genera mayor constricción. Consecuentemente, el flujo coronario es reducido generando un cuadro característico de isquemia^{9,10,13}.

INFLAMACIÓN EN ATEROSCLEROSIS

Existen múltiples vías que pueden contribuir al proceso aterosclerótico, las cuales pueden ser influidas por enfermedades infecciosas, enfermedades autoinmunes, cambios en la microbiota, uso de tabaco, medicamentos, factores externos y genéticos. Todos los mecanismos previamente mencionados son diferentes estímulos que pueden conllevar la activación de células como linfocitos y mastocitos generando la expresión de interleucinas proinflamatorias^{8,14} (Figura 2).

Como se mencionó previamente, en etapas tempranas de aterosclerosis, las causas principales son lesión endotelial, metabolismo lipídico anormal y daño hemodinámico; se considera que el proceso aterogénico es acompañado por cambios inflamatorios en células endoteliales^{4,8,15}.

Cuando las células endoteliales son activadas, estas expresan interleucina 8, molécula de adhesión intercelular tipo 1, molécula de adhesión vascular 1, selectina E, selectina P y otros factores inflamatorios, que atraen monocitos y linfocitos que infiltran la pared arterial. Muchas células y citocinas están involucradas en este proceso, como macrófagos, linfocitos T y B, células dendríticas, endoteliales y musculares, moléculas de adhesión y factor de necrosis tumoral alfa^{8,14}.

La inflamación es más importante en la rotura aguda de la placa aterosclerótica que en los cuadros de oclusión trombótica coronaria completa secundaria a una placa estable. También la inflamación es menos evidente en los cuadros oclusivos dependientes de la erosión superficial del endotelio, sin rotura del ateroma^{3,4}.

De esta manera, la pared vascular inflamada influye en la patogenia y condiciona la evolución de los pacientes con placa inestable. Las células inflamatorias segregan enzimas proteolíticas que tienden a degradar la placa fibrosa. Las sustancias fibrinolíticas, conjuntamente con el sistema de las metaloproteinasas (colagenasas, estromalinas y gelatinasas), degradan la matriz extravascular y contribuyen a la rotura de la placa^{8,14,16}.

Mientras los leucocitos migran, el infiltrado leucocitario puede producir proteasas, factores procoagulantes y citocinas inflamatorias que a futuro generan la formación de trombo y la inestabilidad de la lesión¹⁴. La inflamación juega un rol principal en aterosclerosis y es avalado por múltiples estudios realizados durante los últimos 30 años³. La evidencia clínica actual sugiere que el punto central en el tratamiento antiinflamatorio de la enfermedad coronaria está presente en la vía de la proteína C reactiva, IL-6 e IL-1. Como consecuencia de la inflamación crónica, este tipo de marcadores y algunos otros factores de la coagulación pueden encontrarse aumentados en el plasma^{8,14,15}.

MARCADORES INFLAMATORIOS EN LA ATEROSCLEROSIS CORONARIA

Los primeros trabajos entre 1990-1999 fueron estudios observacionales que mostraron ya el valor predictivo de la proteína C reactiva (PCR) en la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria. La PCR es producida principalmente por IL-6, IL-1B y TNF α . Cuando el tejido sufre un daño; la respuesta inflamatoria es activada, los macrófagos se acumulan en el tejido y liberan IL-6 y TNF; consecuentemente estas actúan a nivel hepático y se libera PCR. La proteína C no se encuentra presente en el vaso sanguíneo sano, pero se torna detectable en etapas tempranas de aterosclerosis. Al formar parte del sistema inmune innato puede activar la cascada del complemento, angiogénesis y trombosis.

La PCR es considerada un predictor de eventos cardiovasculares futuros, y en la población general es capaz independientemente de predecir el riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas.

La IL-6 es una citocina pleiotrópica que involucra el sistema inmune innato y adaptativo regulando la respuesta aguda y crónica inflamatoria. Al medir los niveles de IL-6 en pacientes con enfermedades coronarias, se mostró que estos eran mayores que en la población sana. Los niveles fueron significativamente mayores en casos de ruptura de placa. De esta manera, podría ser un potencial marcador para predecir la vulnerabilidad de placas ateroscleróticas. Posteriormente se obtuvieron trabajos que mostraron con buenos resultados a la IL-6 como un potencial objetivo terapéutico, añadiendo la droga antiinflamatoria tradicional, colchicina^{8,14}.

Las moléculas de adhesión, por su lado, son proteínas que actúan en el contacto y la adhesión célula-célula y célula-matriz extracelular. Están involucradas en el reconocimiento celular, activación, transducción de señales, proliferación y diferenciación al mediar interacciones con los ligandos correspondientes. Intervienen al mismo tiempo en la inflamación tisular, las respuestas inmunitarias y la regulación de la trombosis; de esta manera juegan un papel importante en el desarrollo de las placas ateroscleróticas. Las moléculas de adhesión asociadas con la aterosclerosis son la familia de las selectinas, la superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF) y la familia de las integrinas^{2,8,14}.

En el caso de las selectinas, participan principalmente en la adhesión rodante de los leucocitos. Hay tres tipos: selectina de endotelio (selectina E), selectina de plaquetas (selectina P) y selectina de leucocitos (selectina L). La selectina P juega un papel importante en el proceso aterosclerótico y está implicada en la activación, el rodamiento y la unión de los leucocitos. Los estudios clínicos han encontrado que el nivel de expresión de P-selectina se correlacionó positivamente con el grado de lesiones y placas de aterosclerosis^{8,14}.

Las IgSF tienen una estructura molecular similar a las inmunoglobulinas, y están involucradas en el reconocimiento y la adhesión celular. Hay tres tipos principales de moléculas de adhesión: las ICAM-1, VCAM-1 y molécula de adhesión celular del endotelio plaquetario 1 (PECAM-1). La alta expresión de VCAM-1 e ICAM-1 promueve la proliferación de macrófagos, lo que resulta en una gran cantidad de macrófagos que se acumulan en la placa y, por lo tanto, aumentan su inestabilidad. Los estudios han encontrado que VCAM-1 e ICAM-1 estaban estrechamente relacionados con la angiogénesis. En una placa de aterosclerosis, la expresión alta de estas moléculas, promueve la neovascularización, que se caracteriza principalmente por vasos frágiles, altamente permeables e inmaduros. La expresión de ICAM-1 es un evento temprano en las lesiones ateroscleróticas, mientras que VCAM-1 probablemente se exprese en una etapa posterior.

La familia de las integrinas es un receptor de glicoproteínas que se encuentra ampliamente en muchas superficies celulares. La señalización de integrinas puede afectar múltiples aspectos de la aterosclerosis, desde la inducción más temprana de inflamación hasta el desarrollo de placas fibróticas avanzadas^{8,14}.

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INFLAMATORIA

La familia de factores de transcripción NF- κ B tiene un papel fundamental en la inflamación y la inmunidad innata. La activación de la vía NF- κ B, puede ser inducida por la codificación de genes, citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión, quimiocinas, factores de crecimiento y monocitos unidos al endotelio.

Los factores de transcripción del NF- κ B son reguladores clave de la inflamación y la muerte celular en la patogenia de la aterosclerosis. Desencadenar la activación de la señalización de TLR4/NF- κ B y las respuestas proinflamatorias promueve el crecimiento y la inestabilidad de la placa.

La señal de quinasas Janus (JAK) y el activador de señalización de transcripción (STAT) también juegan un papel importante regulando el inicio y progresión de aterosclerosis. La vía JAK-STAT es activada por las cinasas JAK (JAK1, JAK2, JAK3) y la tirosina cinasa (Tyk) 2, que también se encontró en lesiones ateroscleróticas. En ratones modelo de aterosclerosis, los niveles de IL-6 y TNF- α aumentaron significativamente en plasma y tejidos aórticos cuando aumentaron los niveles del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (p-STAT3). Por otro lado, la IL-12 activa STAT4, que impulsa la diferenciación inicial de las células T en Th1, que secreta interferón (IFN)- γ . En la aterosclerosis, las células Th1 inducen secreción de grandes cantidades de IFN- γ y TNF- α , mediando la activación de los macrófagos y promoviendo el desarrollo de la aterosclerosis y el agrandamiento de la placa⁸.

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS: SU ROL EN LOS SÍNDROMES CORONARIOS

El canakinumab fue uno de los primeros medicamentos que obtuvo un resultado beneficioso en este campo terapéutico. En el estudio *Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study* (CANTOS) en 2017, de tipo aleatorizado y doble ciego, se usó este anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-1 β ; en él participaron 10061 pacientes con infarto de miocardio previo. El ensayo comparó tres dosis de canakinumab (50 miligramos, 150 miligramos y 300 miligramos, administradas por vía subcutánea cada 3 meses) frente a placebo. El criterio principal de valoración fue el compuesto de infarto de miocardio no mortal, el accidente cerebrovascular no mortal o la muerte cardiovascular. A los 48 meses, la mediana de reducción en el nivel de proteína C reactiva de alta sensibilidad fue 26% mayor en el grupo que recibió la dosis de 50 miligramos (mg) de canakinumab, 37% mayor en el grupo de 150 mg y 41% mayor en el grupo que recibió la dosis de 300 mg de canakinumab. Con una mediana de seguimiento de 3,7 años, la tasa de incidencia para el criterio principal de valoración fue de 4,50 eventos por 100 años-persona en el grupo de placebo, 4,11 eventos por 100 años-persona en el grupo de 50 mg, 3,86 eventos por 100 personas-años en el grupo de 150 mg y 3,90 eventos por 100 años-persona en el grupo de 300 mg. La dosis de 150 mg, pero no las otras dosis, alcanzó el umbral ajustado para la significación estadística para el criterio de valoración principal (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,74-0,98; $p=0,021$).

El criterio de valoración secundario que corresponde a la hospitalización por angina inestable, que condujo a una revascularización urgente, también fue estadísticamente significativo a favor del uso de este medicamento (*odds ratio* [OR]=0,83; IC95%: 0,73-0,95; $p=0,005$). En cuanto a los efectos secundarios, canakinumab se asoció con una mayor incidencia de infección mortal que el placebo¹⁷.

La colchicina, por su lado, es un agente oral terapéutico que inhibe la polimerización de la tubulina con la consecuente disrupción del citoesqueleto celular, mitosis y actividades de transporte intracelular. Preferentemente se acumula en neutrófilos, inhibiendo su migración y adhesión al endotelio inflamado. Además, inhibe la expresión de la selectina E, disminuyendo aún más la adhesión leucocitaria y la regulación de los receptores del factor de necrosis tumoral en macrófagos y células endoteliales¹⁸⁻²¹. También suprime el ensamblado y activación de NLRP3 resultando en una disminución de la producción de citocinas (**Figura 3**).

Una serie temprana de casos y controles de pacientes con fiebre mediterránea familiar sugirió que tomar colchicina profiláctica a largo plazo disminuye la incidencia de enfermedad coronaria en comparación con aquellos que no tomaron. El objetivo del estudio fue mostrar el efecto de la inflamación y su prevención en la aparición de cardiopatía isquémica, usando fiebre mediterránea familiar como modelo. El resultado mostró que la cardiopatía isquémica en pacientes con fiebre familiar mediterránea, fue significativamente menor que en el grupo control (15,5% frente a 30,2%; $p<0,05$)²¹.

Un estudio retrospectivo posterior publicado en 2016, tuvo como objetivo examinar la asociación potencial entre la colchicina y el riesgo cardiovascular y la mortalidad por todas las causas en pacientes con gota. Se obtuvo información de base de datos de registros médi-

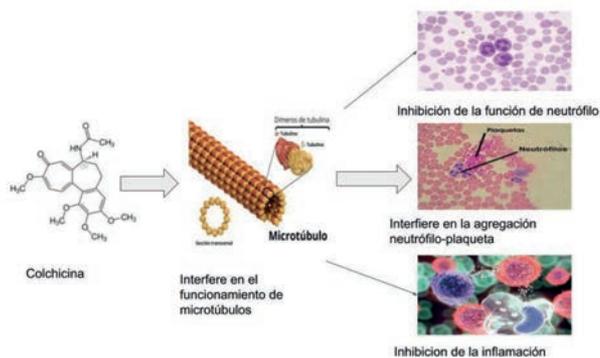


Figura 3. Mecanismo de acción de la colchicina. Mecanismo de acción de la colchicina a través de su acción en la interferencia con el ensamblaje y la función de los microtúbulos. Los efectos antiinflamatorios de la colchicina se derivan de una combinación de diferentes acciones como la inhibición de los granulocitos, y la interferencia con la expresión de las selectinas en las células endoteliales e inflamatorias y la agregación plaquetaria estimulada por la inflamación. De: Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J.* 2021;42(28):2745-2760.

cos electrónicos (EMR) y Medicare entre 2006 y 2011. Para ser elegible para la cohorte del estudio, los sujetos debían tener un diagnóstico de gota. Posteriormente, se comparó entre los usuarios de colchicina vs. los no usuarios. Ambos grupos fueron seguidos por el resultado primario, un compuesto de infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT). De 1002 pacientes con gota, se observó que la colchicina se asoció con un riesgo 49% menor en la combinación de IM, ACV o AIT y una reducción del riesgo relativo del 73% en la mortalidad por todas las causas en comparación con los pacientes no tratados²².

Cabe recalcar que la colchicina fue analizada tanto en síndrome coronario crónico como en el agudo. Analizando los estudios en síndrome coronario crónico, el más representativo es el denominado *Low-Dose Colchicine* (LoDoCo) publicado en el 2012; fue un ensayo piloto, prospectivo, randomizado y abierto (n=532) que estudió la colchicina en dosis bajas en pacientes con enfermedad coronaria demostrada angiográficamente y que permanecieron clínicamente estables durante al menos 6 meses con un tratamiento médico óptimo. Después de una mediana de seguimiento de 3 años, el grupo de colchicina tuvo una tasa compuesta significativamente más baja de síndrome coronario agudo, paro cardíaco extrahospitalario o accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico (5,3% vs. 16%; *hazard ratio* [HR]=0,33; IC95%: 0,18-0,59, $p<0,001$)²³. Curiosamente, esto se debió principalmente a una reducción en la incidencia de síndrome coronario agudo, y específicamente el no relacionado con el *stent*. Aunque el ensayo fue significativo, cabe señalar la falta de un control con placebo y el pequeño número de pacientes incluidos²³.

Se desarrollaron otros estudios más grandes para confirmar tales hallazgos positivos; así se diseñó el ensayo LoDoCo2 publicado en el año 2020, aleatorizado, controlado, doble ciego, cuyo objetivo fue similar a su antecesor. El punto final primario fue un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o revascularización coronaria impulsada por isquemia. Un total de 5522 pacientes fueron aleatorizados; se realizó un

seguimiento en una mediana de 28,6 meses. El evento primario fue de 2,5 en el grupo colchicina frente a 3,6 eventos en el grupo placebo por 100 personas-año; cociente de riesgos, 0,69; (IC95%: 0,57-0,83; $p<0,001$). El *endpoint* secundario, que fue similar al primario pero excluyendo la revascularización, fue de un 4,2% en el grupo de colchicina y en 5,7% en el grupo de placebo (incidencia, 1,5 vs. 2,1 eventos por 100 personas-año; HR=0,72; IC95%: 0,57-0,92; $p=0,007$). Estos resultados fueron impulsados principalmente por la aparición de infarto de miocardio espontáneo y revascularización guiada por isquemia. De esta manera se concluyó que, en pacientes con enfermedad coronaria crónica, el riesgo de eventos cardiovasculares fue significativamente menor entre los que recibieron 0,5 mg de colchicina una vez al día que entre los que recibieron placebo²⁴. A pesar de estos resultados alentadores, existen advertencias a tomar en cuenta. Principalmente, el diseño del estudio incluyó un período de ejecución de un mes y es importante destacar que el 15,4% de los pacientes en esta etapa no procedieron a la aleatorización, principalmente debido a efectos secundarios gastrointestinales. Igualmente, este estudio mostró un aumento en las muertes no cardiovasculares, que no alcanzó significancia estadística, pero necesita ser explorado más a fondo. Por último, cabe mencionar que menos del 20% de los sujetos del estudio eran mujeres, lo que dista mucho de la realidad²⁴.

De igual manera, el estudio Deftereos de 2013 evaluó pacientes diabéticos sometidos a angioplastia con *stent* metálico, dividiéndolos en dos grupos: aquellos que recibieron colchicina 0,5 mg dos veces al día y los asignados a placebo durante 6 meses. El objetivo era mostrar la reestenosis y la formación de neointima en ambos grupos luego de ese período de seguimiento. La tasa de reestenosis de *stent* fue del 16% en el grupo de colchicina y del 33% en el grupo control ($p=0,007$; razón de probabilidad: 0,38; IC95%: 0,18-0,79). El número necesario a tratar para evitar 1 caso de reestenosis fue de 6 (IC95%: 3,4-18,7). De esta manera, se concluyó que la colchicina puede disminuir el riesgo de reestenosis de *stent* metálico en la población diabética²⁵.

La colchicina fue probada igualmente en el paciente con síndrome coronario agudo. En el 2015 fue publicado un estudio piloto cuyo propósito fue probar la hipótesis de que un ciclo corto de tratamiento con colchicina podría reducir el tamaño del infarto. Se incluyeron pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST ≤ 12 horas desde el inicio del dolor (tratados con intervención coronaria percutánea primaria) y fueron asignados al azar a colchicina o placebo durante 5 días. Se evaluó los niveles de creatinquinasa y el tamaño de infarto con resonancia magnética cardíaca a los 6 a 9 días después. De esta manera se informó que disminuyeron los niveles de biomarcadores ($p<0,001$), y el tamaño del infarto definido por resonancia magnética fue menor en el grupo colchicina: 13,0 vs. 19,8 ($p=0,034$)²⁶. El estudio *Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial* (COLCOT), en 2019, realizado por Tardif et al., fue un estudio doble ciego, controlado con placebo que probó la colchicina en dosis bajas en 4745 pacientes aleatorizados dentro de los 30 días posteriores al infarto de miocardio. El tratamiento se inició con una mediana de 14 días después de la estabilización del cuadro inicial. La mediana de seguimiento fue de 23 meses. Se observó que la colchicina redujo significativamente en un 23% el desenlace primario de muerte cardiovascular, paro cardíaco resuci-

tado, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y hospitalización urgente por angina que requirió revascularización coronaria (HR=0,77; IC95%: 0,61-0,96; p=0,02). El beneficio de la colchicina fue más pronunciado en los componentes de hospitalizaciones urgentes por angina que requirió revascularización y accidente cerebrovascular. La colchicina también se asoció con una reducción del 34% en el número total de eventos primarios y recurrentes durante el seguimiento. El tratamiento fue bien tolerado con eventos adversos mínimos, aunque hubo un pequeño aumento en la hospitalización por neumonía no fatal en el grupo de tratamiento vs. control (0,9% vs. 0,4%; p=0,03)²⁷.

En 2020 se publicó el estudio *Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndromes* (COPS), un estudio randomizado, multicéntrico, doble ciego y controlado por placebo, cuyo objetivo era ver el impacto de la colchicina en eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo. Se incluyó a pacientes de entre 18 y 85 años que presentaban síndrome coronario agudo y tenían evidencia de enfermedad arterial coronaria en cinecoronariografía, sometidos a intervención coronaria percutánea o terapia médica. Los pacientes fueron asignados para recibir colchicina (0,5 mg dos veces al día durante el primer mes, luego 0,5 mg al día durante 11 meses) o placebo. El objetivo primario fue mortalidad por todas las causas, síndrome coronario agudo, revascularización urgente impulsada por isquemia y accidente cerebrovascular isquémico no cardioembólico. Se observó que no hubo diferencias estadísticamente significativas en el desenlace primario y más bien hubo un aumento en la mortalidad por causa no cardiovascular en grupo de colchicina (p=0,024); sin embargo, 4 de los 5 eventos registrados fueron por sepsis, todos habían suspendido el medicamento dentro de los primeros 30 días y al momento de la muerte no estaban tomando la medicación²⁸.

En 2020, una revisión sistemática realizada por Mcknight et al. evaluó la eficacia y seguridad de la colchicina después del síndrome coronario agudo. Se incluyeron nueve ensayos. Cuatro estudios demostraron que la colchicina no atenuó la producción de proteína C reactiva. Los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) no fueron significativamente diferentes a los 30 días en 3 estudios, administrando colchicina antes del procedimiento. Un estudio (COLCOT), encontró una reducción significativa de MACE con colchicina 0,5 mg diarios durante una mediana de 22,6 meses (índice de riesgo = 0,77; IC95%: 0,61-0,96)²⁹. Los sólidos resultados mostrados en COLCOT resaltan el potencial de esta intervención, con un análisis del tiempo hasta el inicio del tratamiento que sugiere un mayor beneficio del inicio temprano después de un infarto de miocardio. Sin embargo, aunque el perfil de seguridad de la colchicina ha sido ampliamente estudiado, hubo un aumento en la incidencia de neumonía. Además, la mediana de seguimiento fue de 22,6 meses, por lo que aún no se conoce el impacto a largo plazo de esta estrategia. Vale mencionar que hay expertos que critican la tasa de discontinuación de tratamiento, que fue elevada en ambos grupos del estudio (en torno al 19% y el 2,5% de pérdida de seguimiento) y constituye otra fuente de sesgo²⁷.

Al momento existen dos metaanálisis. El primero, publicado en 2020 por la Sociedad de Cardiología Canadiense, reunió datos de los ensayos COLCOT, COPS, LoDoCo y LoDoCo2 anteriormente mencionados; se incluyó un total de 11.594 pacientes, con poblaciones distintas, es decir ya con enfermedad aterosclerótica establecida o en eventos

agudos. Se mostró que, en comparación con el placebo, la colchicina se asoció con reducciones significativas del 32% en la incidencia del compuesto de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio, ictus isquémico y revascularización coronaria urgente, 38% para infarto de miocardio, 62% para ictus y 44% para revascularización coronaria urgente. El segundo metaanálisis fue publicado en 2021 con similares resultados, pero incluyó al estudio de Deftereos et al. y los dividió en dos poblaciones de síndromes coronarios agudos y crónicos. En la rama de enfermedad crónica, colchicina redujo 49% el desenlace primario, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares isquémicos y las revascularizaciones coronarias urgentes (HR=0,51; IC95%: 0,32-0,81; p=0,005). En los pacientes con síndrome coronario agudo disminuyó el compuesto primario de forma no significativa (HR=0,77; IC95%: 0,56-1,05; p=0,100)^{30,31}.

Igualmente ambos metaanálisis son objeto de controversia, por ejemplo el de Samuel et al. por incluir en los análisis pacientes con síndromes coronarios crónicos y con síndromes coronarios agudos, dada la alta heterogeneidad, con resultados imprecisos por los intervalos de confianza amplios en los desenlaces^{29,30}.

Otro de los fármacos antiinflamatorios es el alopurinol, un inhibidor de xantina oxidasa, utilizado para disminuir el ácido úrico como tratamiento en gota o hiperuricemia sintomática y profilaxis de hiperuricemia asociada a quimioterapia. Existen estudios pequeños de intervención y observacionales que han reportado un beneficio con el uso de alopurinol, disminuyendo desenlaces cardiovasculares, incluyendo la función endotelial, presión arterial, masa ventricular izquierda, entre otros^{32,33}.

Uno de los primeros estudios realizados fue el de Normal et al., en 2010, un estudio doble ciego, randomizado, controlado por placebo, en el que se trató de comprobar si el alopurinol en altas dosis podría prolongar la capacidad de ejercicio en pacientes con angina crónica estable. Se incluyeron 65 participantes adultos con enfermedad coronaria angiográficamente documentada, con test de tolerancia al ejercicio positivo y cuadro de angina crónica estable; se los dividió en 2 grupos, uno de los cuales recibió alopurinol 600 miligramos mientras que el otro grupo recibió placebo por 6 semanas. El objetivo primario consistió en el tiempo a la depresión del segmento ST y el secundario se describe como el tiempo total de ejercicio hasta presentar dolor precordial. Se obtuvo un resultado positivo favorable en el grupo de alopurinol en el desenlace primario (p=0,0002) y en el secundario (p=0,001). Con estos resultados, el alopurinol parecía ser útil y seguro como droga antiisquémica en pacientes con angina³².

Otro estudio, publicado por Ying Huang et al. en 2017, cuyo objetivo fue investigar el efecto terapéutico del tratamiento con alopurinol en el síndrome coronario agudo, incluyó 100 pacientes divididos aleatoriamente en dos grupos: uno recibió alopurinol y otro grupo sirvió de control. Ambos fueron tratados con medicación estándar y se realizó seguimiento por dos años. De esta manera se obtuvieron múltiples resultados positivos. Se redujo las visitas de seguimiento a los 3 meses, 6 meses, 1 año y 2 años. (p<0,05). Las tasas efectivas totales del grupo de alopurinol son mucho más altas que en el grupo de control para la angina de pecho (93,2% y 76%, respectivamente). La incidencia de eventos cardiovasculares durante 2 años de seguimiento en el grupo de alopurinol fue del 10%, y del 30% en el grupo de control (p<0,05)³³.

Ante estos resultados, se realizó el estudio *All Heart* en 2022, al momento el único estudio multicéntrico, randomizado, abierto y prospectivo que evaluó la efectividad del alopurinol sobre eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica establecida. Incluyó pacientes mayores de 60 años con enfermedad coronaria; y randomizó en 2 grupos, ambos con tratamiento estándar y a uno de ellos se agregó alopurinol. El resultado primario fue el compuesto de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte cardiovascular. Se incluyeron 5721 participantes en la población por intención a tratar y el tiempo medio de seguimiento fue de 4,8 años. Los resultados obtenidos no mostraron diferencia significativa entre los grupos en cuanto al desenlace primario. Cabe destacar que el 30% de participantes abandonó el tratamiento; además se deben tomar en cuenta los sesgos inherentes a un estudio abierto³⁴.

Otro fármaco antiinflamatorio utilizado en patologías como la artritis reumatoidea es el metotrexato. Los pacientes con esta patología, además de la afección articular degenerativa, tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares con el consecuente aumento de mortalidad. El metotrexato es el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad prescrito con mayor frecuencia. Actúa por medio del bloqueo en la síntesis de las proteínas necesarias para la síntesis de material genético y la duplicación celular. También ha demostrado reducir los biomarcadores inflamatorios, como proteína C reactiva, IL-6 y TNF- α ; por lo que se podría argumentar que el metotrexato puede reducir potencialmente el riesgo de eventos cardiovasculares, principalmente a través de sus propiedades antiinflamatorias^{35,36}.

En 2009 se publicó una revisión sistemática de la literatura para determinar si este medicamento tiene un efecto en el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con artritis reumatoide. Se realizó una búsqueda extensa en múltiples plataformas virtuales identificando 18 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión; los tipos de estudios analizados fueron de caso-control, cohorte y transversales. Dos estudios evaluaron la relación entre el uso de metotrexato y la mortalidad por eventos cardiovasculares: uno demostró una reducción significativa de la mortalidad por eventos cardiovasculares, y el otro, una tendencia hacia la reducción. Cinco estudios consideraron la morbilidad de eventos cardiovasculares por todas las causas; cuatro demostraron una reducción significativa en la morbilidad por eventos cardiovasculares y el quinto una tendencia hacia la reducción. Cuatro estudios consideraron el infarto de miocardio, uno demostró una disminución del riesgo y tres una tendencia hacia la disminución del riesgo con el uso de metotrexato. Hay que tomar en cuenta el alto riesgo de sesgo que existe en esta revisión ya que se tomaron solo estudios observacionales por lo que se puede sobreestimar este desenlace encontrado³⁵.

En 2011, una revisión sistemática y metaanálisis por Micha et al., analizó un total de 10 estudios observacionales, obteniendo una disminución de 21% del riesgo de eventos cardiovasculares sin evidencia de heterogeneidad entre estudios. De la misma forma existen claras limitaciones y riesgo de sesgos por ser estudios observacionales, como la falta de ajuste entre los grupos en la severidad de la enfermedad reumática y en el resto de medicación para enfermedades subyacentes³⁶.

Con estos resultados prometedores, se realizó el *Cardiovascular Inflammation Reduction Trial* (CIRT), randomizado, doble ciego, contro-

lado por placebo publicado en 2019. Su objetivo era comprobar el impacto de metotrexato en prevención secundaria de eventos aterotrombóticos en pacientes con una historia de infarto de miocardio o enfermedad multivaso coronario y que adicionalmente tenían diabetes mellitus tipo II o síndrome metabólico. Se probó metotrexato en dosis bajas vs. placebo en 4786 pacientes. El punto final primario original fue una combinación de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte cardiovascular y el punto primario final fue el de eventos cardiovasculares u hospitalización por angina inestable que condujo a una revascularización urgente. El ensayo se detuvo después de una mediana de seguimiento de 2,3 años. Los resultados fueron estadísticamente no significativos para el evento primario³⁷.

Una de las propuestas interesantes del estudio es que el impacto en los eventos cardiovasculares podría depender de vías inflamatorias específicas y que su inhibición tendría desenlaces beneficiosos.

Hace algunos años se planteó que el antagonista del receptor de IL-6, tocilizumab, podía disminuir la inflamación y, secundariamente, reduciría la liberación de troponina T en el infarto de miocardio sin elevación del ST. Por ello, en 2016 se realizó un ensayo controlado con placebo, doble ciego, en 117 pacientes con infarto de miocardio sin elevación del ST, aleatorizados a recibir placebo o tocilizumab, administrado como una dosis única antes de angiografía coronaria³⁸. La proteína C reactiva y la troponina T ultrasensible se midieron posteriormente. La proteína C reactiva de alta sensibilidad durante la hospitalización fue 2,1 veces mayor en el placebo que en el grupo de tocilizumab ($p<0,001$), mientras que la troponina fue 1,5 veces mayor en el grupo de placebo en comparación con el grupo de tocilizumab ($p<0,007$).

Este ensayo no tuvo el poder estadístico para evaluar las diferencias en los resultados clínicos y recalando, además, el pequeño número de eventos clínicos observados.

Con estos resultados se realizó posteriormente un trabajo publicado en 2021 cuyo objetivo fue evaluar el efecto del inhibidor del receptor de IL-6 tocilizumab en infarto agudo de miocardio con elevación de ST. El ensayo tomó el nombre de *Assessing the Effect of Anti-IL-6 Treatment in Myocardial Infarction* (ASSAIL-MI), de tipo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en 3 centros de alto volumen de angioplastia en Noruega. Se eligieron pacientes con infarto con elevación de ST dentro de las 6 horas de inicio de síntomas. Se procedió a aleatorizar 101 pacientes en una razón 1:1 tocilizumab frente a placebo y se evaluó el índice de recuperación del miocardio medido por resonancia magnética después de 3 a 7 días. El índice mencionado fue mayor en el grupo de tocilizumab que en el grupo de placebo de forma estadísticamente significativa ($p=0,04$). No hubo una diferencia significativa en el tamaño final del infarto entre el brazo de tocilizumab y el grupo de placebo (7,2% vs. 9,1% del volumen miocárdico; $p=0,08$)³⁹.

DISCUSIÓN

Como se mencionó previamente, a pesar de que el tratamiento actual atenúa los procesos inflamatorios responsables de la ruptura de la placa y la progresión de la aterosclerosis y del síndrome coronario, los pacientes con enfermedad de las arterias coronarias continúan en riesgo de eventos cardiovasculares futuros^{1,2}. Dada la complejidad

de las vías inflamatorias que finalmente conducen a la exposición del material trombogénico de las placas susceptibles que causan la oclusión, se están evaluando nuevas terapias antiinflamatorias, por su capacidad para dirigirse a vías inflamatorias específicas, con la esperanza de reducir aún más el riesgo de un paciente de padecer eventos cardiovasculares¹⁻⁴.

Los estudios anatomopatológicos respaldan el concepto de que la ruptura de la placa aterosclerótica sirve como el principal desencadenante de la formación de trombos oclusivos que causan el síndrome coronario agudo. Se encontró que estas placas ateroscleróticas culpables tenían rasgos característicos que las hacían más propensas a la ruptura. Las características más prominentes incluyen un núcleo necrótico blando, rico en lípidos y una cubierta fibrosa delgada, típicamente inflamada. Otras características asociadas de las placas propensas a la ruptura incluyen tamaño grande, expansión luminal, neovascularización y baja atenuación^{4,5}.

Además de estas características de las placas propensas a romperse, nuevos estudios sugieren que es probable que un proceso inflamatorio contribuya a la fisiopatología del síndrome coronario. La inflamación está profundamente involucrada en cada paso de la enfermedad arterial coronaria, con un continuo entre la aterosclerosis y los eventos isquémicos agudos y crónicos. De hecho, la progresión de la aterosclerosis y las complicaciones trombóticas que conducen a un infarto agudo de miocardio están impulsadas por la inflamación. Por lo tanto, a través de vías antiinflamatorias comunes, de todos los fármacos antiinflamatorios la colchicina puede tener un efecto positivo tanto en la aterosclerosis como en el miocardio isquémico¹⁻⁵.

Tomando la bibliografía consultada, a pesar de sus limitaciones incluyendo el corto tiempo de seguimiento que fue de entre dos y tres años, la guía europea de prevención de enfermedades cardiovasculares de agosto de 2021 presenta como recomendación IIb con nivel de evidencia A el uso de colchicina 0,5 mg diarios en pacientes con

enfermedad cardiovascular establecida, para la prevención secundaria, particularmente en pacientes mal controlados para otros factores de riesgo cardiovascular. De esta manera, en un cuadro crónico se podría usar este medicamento en determinados pacientes bajo la estricta decisión del grupo médico³⁹, mientras que su uso en casos agudos de eventos coronarios es aún más discutido.

Si bien hay múltiples estudios sobre la efectividad y seguridad de los agentes antiinflamatorios, aún se espera el resultado de los estudios en desarrollo para definir su aplicación o no en la práctica diaria.

CONCLUSIONES

Actualmente los roles de los tratamientos antiinflamatorios y la inhibición de las citocinas inflamatorias han sido ampliamente estudiados. Por lo tanto, cobra importancia discutir y estudiar cómo prevenir la aparición y el desarrollo de la aterosclerosis a través de la regulación antiinflamatoria e inmunológica. Los fármacos dirigidos contra el factor inflamatorio, como el canakinumab, han confirmado la teoría inflamatoria de la cardiopatía coronaria, y los antiinflamatorios clásicos como la colchicina han demostrado la posibilidad de un uso clínico factible.

Sin embargo, detrás de los resultados iniciales, todavía hay algunas preguntas que deben abordarse: el costo del canakinumab, sus efectos adversos graves y su riesgo inflamatorio residual; el tocilizumab es costoso, tiene efecto sobre los niveles de lípidos, desconociéndose sus efectos a largo plazo y su seguridad; mientras que la colchicina, es la única que ha sido incluida en las guías de la Sociedad Española de Cardiología como una posible indicación en la enfermedad crónica de las arterias coronarias. Sin embargo, quedan dudas sobre su uso en pacientes con enfermedad renal crónica grave y su efecto potencial sobre la mortalidad no cardiovascular. Los grandes ensayos en curso deberían aclarar aún más la mejor manera de utilizar este viejo agente terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vissere FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol*. 2022;75(5).
2. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis-No Longer a Theory. *Clin Chem*. 2021;67(1):131-142.
3. Pashun RA, Frishman WH. Therapeutic Role of Innovative Anti-Inflammatory Medications in the Prevention of Acute Coronary Syndrome. *Cardiol Rev*. 2015;23(5):252-60.
4. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2018;8(3):80.
5. Altman R, Scazzio A. Papel de los antiinflamatorios en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. De la ateroinflamación a la aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(1):9-15.
6. Vilela EM, Fontes-Carvalho R. Inflammation and ischemic heart disease: The next therapeutic target?. *Rev Port Cardiol (Engl Ed)*. 2021;40(10):785-796.
7. Stefanadis C, Antoniou CK, Tsiachris D, Pietri P. Coronary Atherosclerotic Vulnerable Plaque: Current Perspectives. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3).
8. Jebari-Benslaïman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3346.
9. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):153-639.
10. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch Med Res*. 2015;46(5):328-38.
11. Low physical activity responsible for 17% of cardiovascular deaths in Argentina. *European Heart Journal*. 2016; 37: 2688.
12. European Society of Cardiology (ESC). Argentina heart attack death rate nearly halved over 15 years. 2012.
13. Bergheanu SC, Bodde MC, Jukema JW. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth Heart J*. 2017(4):231-242.
14. Ma J, Chen X. Anti-inflammatory Therapy for Coronary Atherosclerotic Heart Disease: Unanswered Questions Behind Existing Successes. *Front Cardiovasc Med*. 2021;7:631-638.
15. Kosmas CE, Silverio D, Sourlas A, Montan PD, Guzman E, Garcia MJ. Anti-inflammatory therapy for cardiovascular disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(7):147.
16. Akodad M, Sicard P, Fauconnier J, Roubille F. Colchicine and myocardial infarction: A review. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020;113(10):652-659.
17. 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(12):1119-1131.
18. Imazio M, Nidorf M. Colchicine and the heart. *Eur Heart J*. 2021;42(28):2745-60.
19. Bouabdallaoui N, Tardif JC. Colchicine in the Management of Acute and Chronic Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(9):120.

21. Deffereos SG, Beerkens FJ, Shah B, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Giotaki SG, et al. Colchicine in Cardiovascular Disease: In-Depth Review. *Circulation*. 2022;145(1):61-78.
22. Langevitz P, Livneh A, Neumann L, Buskila D, Shemer J, Amolsky D, et al. Prevalence of ischemic heart disease in patients with familial Mediterranean fever. *Isr Med Assoc J*. 2001;3(1):9-12.
23. Solomon DH, Liu CC, Kuo IH, 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*. 2016;75(9):1674-1679.
24. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA, Thompson PL. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):404-410.
25. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Eikelboom JW, Schut A, Opstal TSJ, et al; LoDo-Co2 Trial Investigators. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838-1847.
26. Deffereos 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):1679-1985.
27. Deffereos S, Giannopoulos G, Angelidis C, Alexopoulos N, Filippatos G, Papoutsidakis N, et al. Anti-Inflammatory Treatment With Colchicine in Acute Myocardial Infarction: A Pilot Study. *Circulation*. 2015;132(15):1395-1403.
28. Bouabdallaoui N, Tardif JC, Waters DD, Pinto FJ, Maggioni AP, Diaz R, 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(42):4092-4099.
29. Tong DC, Quinn S, Nasis A, Hiew C, Roberts-Thomson P, Adams H, et al. Colchicine in Patients With Acute Coronary Syndrome: The Australian COPS Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2020;142(20):1890-1900.
30. McKnight AH, Katzenberger DR, Britnell SR. Colchicine in Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review. *Ann Pharmacother*. 2021;55(2):187-197.
31. Aimo A, Pascual Figal DA, Bayes-Genis A, Emdin M, Georgiopoulos G. Effect of low-dose colchicine in acute and chronic coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(4):e13464.
32. Samuel M, Tardif JC, Bouabdallaoui N, Khairy P, Dubé MP, Blondeau L, et al. Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Can J Cardiol*. 2021;37(5):776-785.
33. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*. 2010;375(9732):2161-2167.
34. Huang Y, Zhang C, Xu Z, Shen J, Zhang X, Du H, et al. Clinical Study on efficacy of allopurinol in patients with acute coronary syndrome and its functional mechanism. *Hellenic J Cardiol*. 2017;58(5):360-365.
35. Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*. 2010;375(9732):2161-2167.
36. Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, Kiely P, Quinn M, Choy E, et al. The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):295-307.
37. Micha R, Imamura F, Wylers von Ballmoos M, Solomon DH, Hernán MA, Ridker PM, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2011;108(9):1362-70.
38. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al; CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med*. 2019;380(8):752-762.
39. Kleveland O, Kunszt G, Bratlie M, Ueland T, Broch K, Holte E, et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J*. 2016;37(30):2406-2413.
40. Broch K, Anstensrud A, Woxholt S, et al. Randomized Trial of Interleukin-6 Receptor Inhibition in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(15):1845-1855.