

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**El papel de la inflamación en cardiopatía isquémica y
posibles dianas terapéuticas.**

AUTORA: NAVARRO MELGAREJO, ESTHER

TUTOR: ARRARTE ESTEBAN, VICENTE IGNACIO

Departamento de Medicina Clínica

Curso académico 2025 - 2026

Convocatoria de febrero

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	3
2. INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTACIÓN	5
2.1. LA INFLAMACIÓN EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	5
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	9
3.1. HIPÓTESIS	9
3.2. OBJETIVOS	9
4. METODOLOGÍA	10
4.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LITERATURA	10
4.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS	12
4.3. PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS	12
4.4. SÍNTESIS DE DATOS	14
5. RESULTADOS	15
5.1. OBJETIVO PRINCIPAL: Analizar la evidencia científica disponible sobre el impacto de terapias antiinflamatorias específicas en la mortalidad cardiovascular en fase aguda de un evento coronario.	15
5.2. OBJETIVO SECUNDARIO: Evaluar el efecto de estos tratamientos en la prevención de nuevos eventos isquémicos durante la fase crónica de la enfermedad.	17
6. DISCUSIÓN	19
7. CONCLUSIÓN	23
8. BIBLIOGRAFÍA	24

Resumen

Introducción y objetivos: la inflamación es un mecanismo que participa activamente en la fisiopatología de la cardiopatía isquémica (CI). Por ello, esta revisión analiza la evidencia científica disponible sobre el impacto del tratamiento antiinflamatorio con canakinumab, colchicina, anakinra y metotrexato, fármacos dirigidos contra dianas inflamatorias involucradas en la CI. Para ello, se estudian sus efectos en la reducción de la mortalidad cardiovascular en fase aguda de un evento coronario y en la reducción de eventos adversos en la fase crónica de la enfermedad.

Material y métodos: se analizan ensayos clínicos, metaanálisis y revisiones sistemáticas, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión definidos.

Resultados y discusión: los estudios a gran escala COLCOT, LoDoCo2, CANTOS, CIRT no demostraron una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad cardiovascular con ninguno de los cuatro fármacos. Sin embargo, sí que se observó una reducción en la aparición de nuevos eventos adversos con los fármacos canakinumab y colchicina. Por el contrario, anakinra y metotrexato no demostraron beneficio clínico.

Conclusiones: la inflamación es una diana terapéutica válida, pero los estudios basados en la misma aún no han demostrado resultados convincentes.

Palabras clave: Cardiopatía isquémica, inflamación, mortalidad cardiovascular, prevención secundaria, canakinumab, colchicina, anakinra, metotrexato.

Abstract

Introduction and objectives: inflammation plays an active role in the pathophysiology of ischemic heart disease (IHD). Therefore, this review analyzes the available scientific evidence on the impact of anti-inflammatory treatment with canakinumab, colchicine, anakinra, and methotrexate, drugs targeting inflammatory pathways involved in IHD. The aim is to assess their effects on the reduction of cardiovascular mortality during the acute phase of a coronary event and on the reduction of adverse events in the chronic phase of the disease.

Materials and methods: clinical trials, meta-analyses, and systematic reviews were analyzed, following defined inclusion and exclusion criteria.

Results and discussion: large-scale studies COLCOT, LoDoCo2, CANTOS, and CIRT did not demonstrate a statistically significant reduction in cardiovascular mortality with any of the four drugs. However, a reduction in the occurrence of new adverse events was observed with canakinumab and colchicina. Conversely, anakinra and methotrexate showed no clinical benefit.

Conclusions: inflammation is a valid therapeutic target, but studies based on its modulation have not yet demonstrated convincing results.

Keywords: Ischemic heart disease, inflammation, cardiovascular mortality, secondary prevention, canakinumab, colchicine, anakinra, methotrexate.

2. INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTACIÓN

La cardiopatía isquémica (CI) es el cuadro clínico que se produce ante la alteración en el equilibrio hemodinámico entre la oferta y la demanda de oxígeno miocárdico.

La importancia de la cardiopatía isquémica reside en que se encuentra entre uno de los principales problemas de salud pública, tanto a nivel nacional en España como a nivel mundial. Esto es así ya que en nuestro país un 2% de la población presenta diagnóstico de CI. La prevalencia se estima en un 10% en mayores de 70 años. Además, en España las enfermedades del sistema circulatorio se sitúan como la segunda causa de mortalidad (tras los tumores), con un 26,5% del total, siendo debidas a eventos isquémicos un 6,26% del total.¹

En cuanto a las cifras a nivel mundial, la cardiopatía isquémica se sitúa como la primera causa de muerte. Según informa la Organización Mundial de la Salud, en el año 2021 se atribuyó a 9,44 millones de fallecimientos.²

La cardiopatía isquémica aumenta su riesgo en relación con numerosos factores de riesgo. Entre los factores de riesgo no evitables se encuentra la edad y los factores genéticos. Los factores de riesgo evitables incluyen la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia, la obesidad, el estrés, el sedentarismo y tóxicos, como el tabaco o la cocaína.³

2.1. LA INFLAMACIÓN EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

El endotelio de las arterias coronarias se ve debilitado por los factores de riesgo anteriormente mencionados, lo que provoca una disminución de la protección de la pared de los vasos.

Otro mecanismo que se ve implicado es la acumulación de colesterol LDL en el endotelio de las arterias coronarias, que es captado por los macrófagos y sus receptores tipo *Scavenger*. Estos acaban convirtiéndolo en células espumosas. Los

¹https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2023/INFORME_ANUAL_2023.pdf

²<https://cardioalianza.org/la-cardiopatia-isquemica-causa-10-millones-de-muertes-en-el-mundo/>

³<https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/cardiopatia-isquemica/factores-de-riesgo>

macrófagos se encargan también de la liberación de citoquinas proinflamatorias, concretamente de la interleucina 1 beta (IL-1 β), la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la proteína C reactiva (PCR), que aumentan considerablemente la respuesta inflamatoria. El LDL atrae a linfocitos T, que liberando interferón gamma (IFN- γ) promueven que la inflamación se cronifique. Este proceso se ve amplificado por la producción de metaloproteinasas de matriz (MMPs), quienes degradan el colágeno del endotelio vascular, y por las citoquinas proinflamatorias que inhiben la síntesis del mismo, por lo que no se vuelve a regenerar. En el transcurso de este proceso se acaba formando placas de ateroma, que crecen lentamente y pueden acabar rompiéndose, lo que formaría un trombo libre en el torrente sanguíneo, que puede obstruir parcial o totalmente el flujo en algún fragmento de las arterias coronarias.

A nivel del miocardio se desencadenan varios mecanismos como la producción de ácido láctico y disminución del ATP, el mal funcionamiento de la bomba sodio-potasio, la liberación de sustancias inflamatorias y, por último, la necrosis y apoptosis del miocardio si la isquemia es prolongada en el tiempo. Durante este proceso, la inflamación también presenta un papel fundamental, puesto que desencadena una respuesta intensa para degradar el tejido necrótico resultante y para remodelar la matriz extracelular dañada. Durante los primeros días tras el evento cardiovascular isquémico, predomina la inflamación con la participación de los macrófagos fenotipo M1 y neutrófilos, que siguen liberando las citoquinas anteriormente comentadas, IL-1 β , IL-6 y TNF- α (favoreciendo la apoptosis celular) y MMPs (que degradan la matriz dañada).

Una vez la respuesta inflamatoria se ha estabilizado, al cabo de días o semanas tras el evento cardíaco, los macrófagos de fenotipo M2 (antiinflamatorio) participan liberando interleucina 10 (IL-10) y factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), comenzando un proceso fibrótico en las paredes del corazón. En caso de que la respuesta

inflamatoria sea desproporcionada, podría llegar a provocar un remodelado del ventrículo izquierdo patológico, lo que derivaría en una futura insuficiencia cardiaca.^{4 5}

El tratamiento actual de la cardiopatía isquémica está basado en tres pilares. Por una parte, es de vital importancia el control de los factores de riesgo, lo que incluye el abandono del hábito tabáquico, el control de la hipercolesterolemia, el control de la tensión arterial, la disminución de peso y realizar ejercicio físico de forma regular. En cuanto al tratamiento farmacológico, las terapias convencionales incluyen antiagregantes (aspirina de uso crónico en prevención secundaria e inhibidores del receptor P2Y₁₂, como el clopidogrel), estatinas (con el objetivo de conseguir un LDL < 55 mg/dL), betabloqueantes (para disminuir la demanda de oxígeno) e IECAs-ARA-II (que disminuyen la tensión arterial y son beneficiosos en insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus). Por otra parte, con el objetivo de revascularizar el miocardio, se disponen de tratamientos intervencionistas como la angioplastia con stent (intervención percutánea subcutánea) o la cirugía de bypass coronario.

A pesar de que los tratamientos convencionales previamente comentados han reducido de forma significativa la incidencia de nuevos eventos coronarios, muchos pacientes afectados sufren posteriores episodios de cardiopatía isquémica. Este fenómeno se puede atribuir, en parte, a la persistente inflamación que no se resuelve completamente tras el evento inicial.

Todo lo expuesto en esta introducción abre la puerta a profundizar en el papel de la inflamación como elemento clave en la fisiopatología de la cardiopatía isquémica. En este contexto, en la actualidad el número de investigaciones sobre posibles tratamientos específicos antiinflamatorios se ha visto incrementado (canakinumab, colchicina, metotrexato...).

Por otro lado, es conveniente definir el tipo de paciente indicado para este tratamiento, puesto que hay distintas opiniones acerca del candidato ideal, en función de si deberían limitarse los estudios a pacientes con inflamación activa y cuantificable por PCR ultrasensible o si únicamente con tener antecedentes vasculares ya sería suficiente para considerarse inflamado. Existen opiniones intermedias que consideran ambas situaciones como necesarias. Es, por

⁴ Zhang H, Dhalla NS. The Role of Pro-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2024 Jan 16;25(2):1082. doi: 10.3390/ijms25021082. PMID: 38256155; PMCID: PMC10817020.

⁵ Cappannoli L, Galli M, Borovac JA, Valeriani E, Animati FM, Fracassi F, Burzotta F. Editorial: Inflammation in ischemic heart disease: pathophysiology, biomarkers, and therapeutic implications. *Front Cardiovasc Med.* 2024 Aug 15;11:1469413. doi: 10.3389/fcvm.2024.1469413. PMID: 39211770; PMCID: PMC11358072.

tanto, conveniente tener en cuenta esta disparidad de criterios de elegibilidad en la interpretación de los distintos ensayos clínicos.

Es por ello que se plantea una revisión de la literatura disponible sobre el impacto del tratamiento dirigido a mediadores inflamatorios en la mortalidad y la recurrencia de eventos cardiovasculares, tanto en el tratamiento en fase aguda como en fase crónica de la enfermedad y su consiguiente prevención secundaria ante nuevos eventos cardíacos.



3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

El tratamiento dirigido a dianas inflamatorias en pacientes con cardiopatía isquémica establecida reduce significativamente la mortalidad cardiovascular y la incidencia de nuevos eventos isquémicos.

3.2. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Analizar la evidencia científica disponible sobre el impacto de terapias antiinflamatorias específicas en la mortalidad cardiovascular en fase aguda de un evento coronario.

Objetivos secundarios:

- Evaluar el efecto de estos tratamientos en la prevención de nuevos eventos isquémicos durante la fase crónica de la enfermedad.
- Comparar los resultados en función de la diana terapéutica inflamatoria tratada.

4. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica acerca de posibles tratamientos dirigidos a dianas antiinflamatorias para la reducción de la mortalidad cardiovascular en la fase aguda del evento coronario, así como para la prevención de nuevos eventos en el contexto de prevención secundaria.

4.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LITERATURA

Las bases de datos utilizadas fueron PubMed/MEDLINE y Scopus. Para garantizar la exhaustividad de la revisión, se emplearon términos MeSH (Medical Subject Headings) en PubMed y sus equivalentes en Scopus.

Se realizó una primera búsqueda general, con el fin de resumir la evidencia científica disponible y concretar la búsqueda secundaria a las dianas terapéuticas de mayor interés para esta revisión. Dicha búsqueda tuvo las siguientes características:

Ecuación de búsqueda: (("Inflammation"[Mesh]) AND "Myocardial Ischemia"[Mesh]) AND "Therapeutics"[Mesh]

Filtros aplicados:

- Fecha de publicación: 10 años.
- Disponibilidad del texto: abstracto, texto completo.
- Tipo de artículo: ensayo clínico, ensayo controlado aleatorio, revisión, revisión sistemática, metaanálisis.

Resultados obtenidos: 113.

Tras analizar los resúmenes de los artículos obtenidos, se consideró proseguir con una búsqueda secundaria específica para diversas dianas terapéuticas basadas en citoquinas. Se desestimaron el resto de temas relacionados con la inflamación en la CI. Por tanto, los fármacos seleccionados para las siguientes búsquedas fueron: canakinumab (inhibidor de la IL-1 β), anakinra (inhibidor de la IL-1), colchicina (inhibidor de la vía NLRP3) y metotrexato.

Otras dianas inflamatorias como tocilizumab (inhibidor de la IL-6) y ziltivekimab (inhibidor de IL-6) se desestimaron al no contar con evidencia científica acorde a los objetivos de esta revisión, puesto que se encuentran aún en fases iniciales de estudio.

Posteriormente, se realizaron búsquedas sistemáticas específicas para cada uno de los fármacos. En la tabla siguiente se detallan las ecuaciones de búsquedas empleadas así como los resultados obtenidos y el total de artículos seleccionados para estudiar.

FÁRMACO	ECUACIÓN DE BÚSQUEDA	RESULTADOS (PubMed/Scopus)	ARTÍCULOS OBTENIDOS DIRECTAMENTE DE LA BÚSQUEDA	ARTÍCULOS AÑADIDOS A PARTIR DE REFERENCIAS	TOTAL DE ARTÍCULOS SELECCIONADOS PARA ESTUDIO
Canakinumab	((("Inflammation"[Mesh]) AND "Myocardial Ischemia"[Mesh]) AND "canakinumab" [Supplementary Concept])	8	2	0	2
Anakinra	((("Inflammation"[Mesh]) AND "Myocardial Ischemia"[Mesh]) AND "Interleukin 1 Receptor Antagonist Protein"[Mesh])	7	3	0	3
Colchicina	((("Inflammation"[Mesh]) AND "Myocardial Ischemia"[Mesh]) AND "Colchicine"[Mesh])	24	4	2	6
Metotrexato	((("Inflammation"[Mesh]) AND "Myocardial Ischemia"[Mesh]) AND "Methotrexate"[Mesh])	3	1	0	1

Tabla 1. Ecuaciones de búsqueda por fármacos y sus correspondientes artículos.

4.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Las consiguientes búsquedas secundarias debían cumplir con los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

4.2.1. Criterios de inclusión:

- Estudios realizados sobre pacientes humanos en prevención secundaria, es decir, con cardiopatía isquémica establecida (incluyendo síndromes coronarios agudos, infarto de miocardio previo o angina estable con evidencia de enfermedad coronaria).
- Estudios que evalúen el tratamiento con canakinumab, anakinra, colchicina y/o metotrexato como terapia antiinflamatoria.
- Artículos publicados en los últimos 15 años.
- Tipo de artículo: ensayo clínico aleatorizado y controlado, revisión sistemática y metaanálisis.
- Artículos con disponibilidad de texto completo y abstracto.

4.2.2. Criterios de exclusión:

- Estudios preclínicos (en modelos animales o in vitro).
- Estudios centrados en prevención primaria, sin cardiopatía isquémica establecida.
- Artículos sin acceso a texto completo.

4.3. PROCESO DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS

El proceso de selección de artículos se llevó a cabo en dos fases. En la inicial, se realizó un cribado en base a los títulos y resúmenes de los artículos, excluyendo aquellos que claramente no cumplían con los criterios de inclusión mencionados.

Tras este proceso, se evaluó el texto completo de los artículos preseleccionados, confirmando que cumplían los criterios de inclusión y exclusión.

El proceso de selección de estudios, incluyendo el número de artículos identificados, cribados, elegibles e incluidos finalmente para la revisión, se detallan en los siguientes Diagramas de Flujo PRIMA:

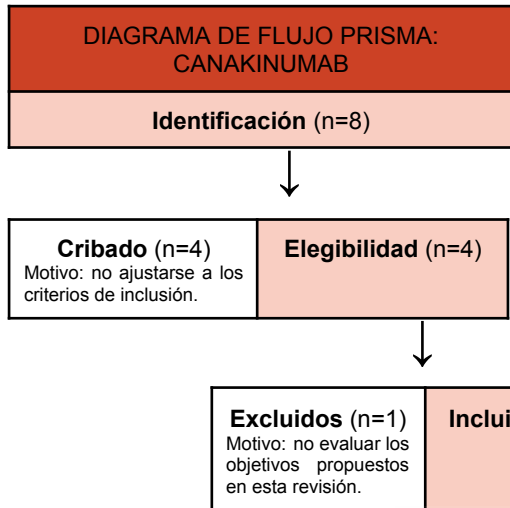


Tabla 2. Diagrama de flujo prisma canakinumab.

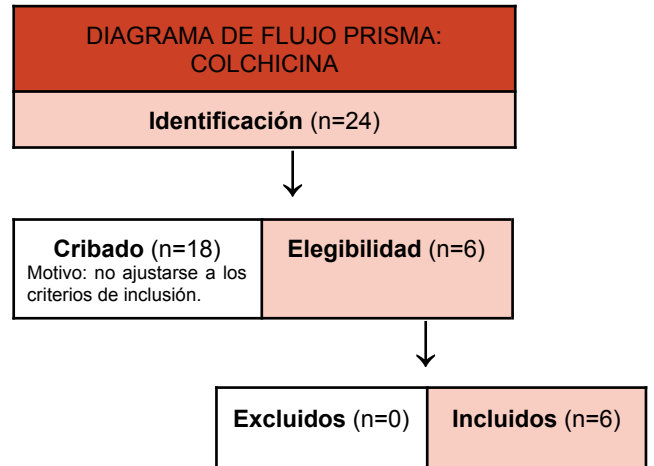


Tabla 4. Diagrama de flujo prisma colchicina.

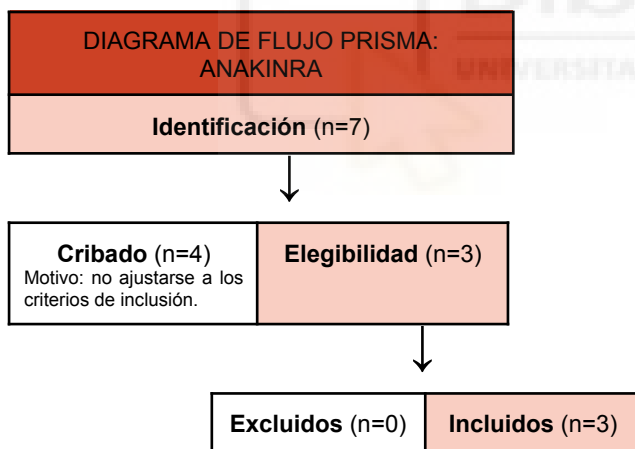


Tabla 3. Diagrama de flujo prisma anakinra

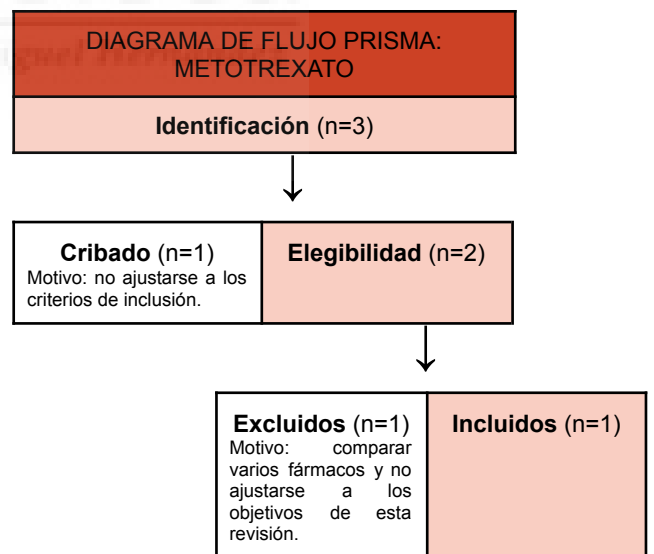


Tabla 5. Diagrama de flujo prisma metotrexato.

Leyenda:

- Identificación: registros identificados de la búsqueda en bases de datos.
- Cribado: registros excluidos por título y resumen.
- Elegibilidad: artículos para evaluación de texto completo.
- Excluidos: artículos de texto completo excluidos.
- Incluidos: artículos incluidos en la revisión final.

4.4. SÍNTESIS DE DATOS

Los resultados de los artículos seleccionados se sintetizarán de manera narrativa y descriptiva. La evidencia se clasificará en función del fármaco y analizando los objetivos propuestos al inicio de la revisión: el impacto en la mortalidad cardiovascular en fase aguda y la prevención secundaria de nuevos eventos. La síntesis se centrará en la descripción cualitativa y la comparación de la evidencia disponible.



5. RESULTADOS

5.1. OBJETIVO PRINCIPAL: Analizar la evidencia científica disponible sobre el impacto de terapias antiinflamatorias específicas en la mortalidad cardiovascular en fase aguda de un evento coronario.

5.1.1. Artículos de canakinumab:

El ensayo clínico CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), de Ridker et al., (2017)¹, fue un ensayo aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego que evaluó a 10.061 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, que recibieron canakinumab a dosis de 50 mg, 150 mg o 300 mg) versus placebo cada tres meses. Este estudio no encontró una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad cardiovascular para ninguna de las dosis del fármaco (HR = 0.85, IC 95%: 0.69-1.04, p = 0.11 para la dosis de 150 mg [la más eficaz]).

5.1.2. Artículos de anakinra:

Abbate et al., (2010)⁶, en el ensayo clínico VCU-AMI, un ensayo aleatorizado y controlado con placebo en 30 pacientes con SCACEST, evaluaron los efectos de anakinra a dosis de 100 mg cada 24 horas durante 14 días y no reportó una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular.

En un ensayo aleatorizado con 99 pacientes con SCASEST y evidencia de inflamación, Abbate et al., (2020)⁷ estudió el tratamiento con anakinra a dosis de 100 mg al día durante 10 días. Este estudio clínico llamado AKITA (Anakinra in Acute Myocardial Infarction) no encontró diferencias significativas entre el grupo tratado con anakinra y el placebo en mortalidad cardiovascular.

Las revisiones de Bonaventura et al., (2024)² y Biondi-Zoccai G et al., (2020)⁹ sintetizan la evidencia existente sobre el bloqueo de la IL-1 y confirman, basándose en los anteriores estudios, que no se ha demostrado beneficio significativo de la anakinra en la disminución de mortalidad cardiovascular.

5.1.3. Artículos de colchicina:

El meta-análisis y revisión sistemática de Younas et al., (2025)¹², que incluyó 11 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 7161 pacientes, tratados con colchicina versus placebo, no encontró una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad cardiovascular ($Z = 0.03$, $p = 0.98$).

Sethuramalingam et al.,¹¹, en su metaanálisis realizado en 2023, analizaron 15 ensayos clínicos aleatorizados que utilizaron colchicina como tratamiento adicional en pacientes con enfermedad coronaria, no observando una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular.

En una revisión narrativa, Nelson et al. (2023)¹⁰ sintetiza la evidencia actual sobre colchicina a dosis bajas en prevención secundaria. En ella, no obtuvo resultados destacables en la reducción de la mortalidad cardiovascular.

El ensayo clínico COLCOT (Colchicine Cardiovascular Outcomes Trial) de Tardif et al. (2019)¹⁴, que evaluó a 4745 pacientes con infarto agudo de miocardio reciente, empleó la colchicina en dosis bajas (0.5 mg diarios) y no demostró una reducción significativa en la mortalidad cardiovascular (Hazard Ratio [HR] = 0.84, Intervalo de Confianza del 95% [IC 95%] = 0.46-1.52).

Nidorf et al.¹⁵, en su ensayo clínico de 2020 LoDoCo2 (Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease) estudiaron a 5522 pacientes con enfermedad coronaria crónica estable, no encontrando una disminución significativa en la mortalidad cardiovascular con colchicina (0.5 mg diarios) en comparación con placebo (HR = 0.83, IC 95%: 0.59-1.16).

5.1.4. Artículos de metotrexato:

En el ensayo clínico CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) de 2019, Ridker et al.¹⁶ incluyó a 4786 pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y enfermedad arterial coronaria multi-vaso, que recibieron metotrexato en dosis bajas de 10-20 mg a la semana versus placebo. Este ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo no encontró una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad cardiovascular en el grupo tratado con el fármaco en comparación con placebo (HR = 1.14, IC 95%: 0.76-1.72).

5.2. OBJETIVO SECUNDARIO: Evaluar el efecto de estos tratamientos en la prevención de nuevos eventos isquémicos durante la fase crónica de la enfermedad.

5.2.1. Artículos de canakinumab:

Ridker et al., en el ensayo CANTOS (2017)¹ demostraron una reducción estadísticamente significativa en la aparición de eventos cardiovasculares mayores (MACE). Para la dosis de 150 mg cada tres meses, se observó una disminución del 15% en el riesgo relativo de MACE (HR = 0.85, IC 95%: 0.79-0.92, $p < 0.001$). El resto de dosis también demostró beneficios significativos.

La revisión de Bonaventura et al., (2024)², destaca el estudio CANTOS como evidencia de que el bloqueo de la IL-1 β reduce la recurrencia de eventos cardiovasculares, independientemente del nivel de lípidos.

5.2.2. Artículos de anakinra:

El ensayo clínico AKITA de Abbate et al., (2020)⁷ no demostró una reducción significativa en la aparición de eventos cardiovasculares posteriores (MACE) con anakinra en comparación con placebo (HR = 0.69, IC 95%: 0.38-1.28, $p = 0.24$).

En el estudio VCU-AMI, de Abbate et al., (2010)⁶ se sugirió una tendencia a menor recurrencia de eventos clínicos en el grupo tratado con anakinra (1/14, 7%) frente a placebo (4/16, 25%) durante el seguimiento de 6 meses ($p = 0.20$).

5.2.3. Artículos de colchicina:

Younas et al.¹², en su metaanálisis y revisión sistemática de 2025, observaron una disminución estadísticamente significativa en la aparición de nuevos eventos isquémicos (en los que incluyó infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o revascularización) con el tratamiento con colchicina (Riesgo Relativo [RR] = 0.75, IC 95%: 0.60-0.94, $Z = 2.47$, $p = 0.01$).

El metaanálisis Sethuramalingam et al., (2023)¹¹, reveló una reducción significativa en la aparición de nuevos eventos cardiovasculares mayores (Odds Ratio [OR] = 0.65, IC 95%: 0.51-0.83).

En la revisión de Nelson et al. (2023)¹⁰ se destacó una reducción del 23-31% en la aparición de nuevos eventos cardiovasculares mayores, basándose en la evidencia de ensayos clínicos clave como el LoDoCo2 y COLCOT.

Tardif et al. (2019)¹⁴, gracias al ensayo clínico COLCOT, demostraron que la colchicina en dosis bajas reducía significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares isquémicos en pacientes postinfarto de miocardio (HR = 0.77, IC 95%: 0.61-0.96, p = 0.02).

El ensayo clínico LoDoCo2 de Nidorf et al., (2020)¹⁵ confirmó una reducción en los eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad coronaria crónica tras el tratamiento con colchicina a dosis bajas (HR = 0.69, IC 95% = 0.57-0.83, p<0.001).

En el ensayo clínico Colchicine-PCI de Shah et al., (2023)¹³, que estudió en 400 pacientes el efecto de una dosis única de colchicina (1.2 mg + 0.6 mg) 1-2 horas antes de la intervención coronaria percutánea, no se encontró diferencias significativas entre el grupo tratado (32.5%) y el de placebo (34.9%) en la incidencia de nuevos eventos isquémicos (HR = 0.95, IC 95%: no especificado).

5.2.4. Artículos de metotrexato:

El ensayo CIRT de Ridker et al., (2019)¹⁶ tuvo como objetivo principal evaluar la reducción de eventos adversos en prevención secundaria entre los que se incluían infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal u hospitalización por angina inestable con revascularización. No se disminuyó la incidencia de estos eventos (HR = 0.96, IC 95%: 0.79-1.16, p = 0.67).

6. DISCUSIÓN

Tras la revisión realizada de los cuatro fármacos contra dianas inflamatorias para el tratamiento de la cardiopatía isquémica, se puede resumir la evidencia científica en dos grandes grupos en función de la reducción de eventos isquémicos. Entre los que sí tienen efectos positivos en esta disminución se encuentra la colchicina y el canakinumab, mientras que en el caso de anakinra y metotrexato este beneficio no está demostrado. Sin embargo, la evidencia sobre la reducción de la mortalidad cardiovascular es negativa y bastante limitada en todos los fármacos estudiados.

Para comenzar a comparar la evidencia de cada fármaco, es importante hacerlo de aquellos que han demostrado una reducción de los eventos isquémicos: el canakinumab y la colchicina. Por una parte, ensayos como LoDoCo2¹⁵ y COLCOT¹⁴ han demostrado que la colchicina reduce los eventos adversos mayores (MACE) mediante la inhibición de la formación y activación del inflammasoma NLRP3, cuando se administra en pacientes con enfermedad coronaria crónica a dosis bajas. A raíz de estos ensayos, se ha profundizado en el estudio de este fármaco con metaanálisis como el de Younas et al., (2025)¹², que comparando 11 ensayos clínicos aporta fiabilidad y evidencia en este aspecto. En cuanto al canakinumab, el ensayo CANTOS¹ también demostró que este fármaco reducía los eventos adversos mayores, pero en este caso mediante la inhibición de la interleucina 1 β . En este caso, la dosis que demostró mejores efectos (a pesar de que todas las dosis resultaron beneficiosas) fue la de 150 mg cada 3 meses. Si bien ambos han demostrado evidencia positiva en la reducción de MACE, la administración trimestral del canakinumab podría ser una ventaja en la adherencia del paciente. Aun así, el coste de este fármaco, al tratarse de un anticuerpo monoclonal, es bastante elevado en comparación con la colchicina, un fármaco más antiguo, de bajo coste y fácil de conseguir.

Aun teniendo en cuenta estos resultados y según lo comentado en la introducción del trabajo, es importante considerar la disparidad en los criterios de elegibilidad. Por un lado, el ensayo CANTOS únicamente seleccionó pacientes con hs-PCR elevada, estudiando solo pacientes con inflamación activa, mientras que el éxito de la colchicina en el ensayo LoDoCo2, habiendo utilizado una base de pacientes con enfermedad coronaria crónica independientemente de la PCR, sugiere que la presencia de enfermedad ya confiere suficiente beneficio.

A pesar de los resultados positivos obtenidos con colchicina y canakinumab, la evidencia para otros agentes antiinflamatorios como anakinra y metotrexato no ha sido tan prometedora. A diferencia de los hallazgos con canakinumab, el bloqueo de la interleucina 1 con anakinra no ha conseguido la reducción de eventos cardiovasculares, como se puede comprobar en los ensayos VCU-AMI⁶ y AKITA⁷. En el primero, se sugirió una menor tendencia a la recurrencia, pero la evidencia no es estadísticamente significativa ($p = 0.20$). En el segundo, no se demostró esta reducción de eventos posteriores. El metotrexato continúa por la misma línea que la anakinra: el ensayo CIRT¹⁶, cuyo objetivo principal era evaluar la reducción de eventos adversos en revisión secundaria, no confirmó una disminución en la incidencia de estos.

En definitiva, estos resultados demuestran que, a pesar de la promesa de la hipótesis del papel de la inflamación en la cardiopatía isquémica, no todos los fármacos estudiados han demostrado ser eficaces en la reducción de nuevos eventos cardíacos en la fase crónica de la enfermedad.

En relación con el objetivo principal de esta revisión bibliográfica, la reducción de la mortalidad cardiovascular, los resultados obtenidos de los cuatro fármacos no han demostrado en ningún caso una disminución estadísticamente significativa. Los estudios a gran escala como son LoDoCo2, COLCOT, CANTOS y CIRT, no lograron confirmar este beneficio, lo que plantea interrogantes importantes sobre el papel de la inflamación en la mortalidad cardiovascular a largo plazo.

Esto podría deberse a distintos motivos. Por un lado, la inflamación podría no ser el único ni el principal factor que determine la mortalidad en la enfermedad coronaria crónica, lo que sugiere la necesidad de investigar otras vías fisiopatológicas. Por otro lado, la negativa en la disminución de la mortalidad cardiovascular también podría estar relacionada con la potencia insuficiente de los estudios para detectar este efecto, o por un seguimiento más corto de lo necesario para que el beneficio se manifieste.

Respecto a la seguridad de las terapias con beneficio demostrado, en el caso del canakinumab, en el ensayo CANTOS se observó un aumento de la incidencia de infecciones fatales y leucopenia en el grupo tratado con el fármaco debido a su efecto inmunosupresor. En cuanto a la colchicina,

tiene mejor tolerancia a bajas dosis, aunque son frecuentes los efectos secundarios leves a nivel gastrointestinal.

La investigación sobre el papel de la inflamación en la cardiopatía isquémica continúa evolucionando, con nuevos agentes que buscan ofrecer un balance más positivo entre eficacia y seguridad. Este es el caso de los fármacos ziltivekimab y tocilizumab, dos anticuerpos monoclonales que actúan inhibiendo la interleucina 6, en el caso del primer fármaco, y el receptor de la interleucina 6, en el caso del segundo. Estos fármacos no se incluyeron en esta revisión debido a que sus estudios se encuentran en fases tempranas, por lo que no se podía estudiar sus efectos en los objetivos propuestos. Sin embargo, su mención es importante para valorar y entender el futuro de esta línea de investigación.

El ziltivekimab ha demostrado resultados alentadores en ensayos de Fase II, concretamente en el ensayo clínico RESCUE (Reduction in Inflammation in Patients with Advanced Chronic Renal Disease Utilizing Antibody Mediated IL-6 Inhibition)¹⁸, disminuyendo de manera significativa los niveles de biomarcadores de inflamación como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR) en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. El tocilizumab también ha demostrado su capacidad en la reducción de marcadores inflamatorios en pacientes con enfermedad aterosclerótica.

En cuanto a estos fármacos, he podido revisar el procedimiento a seguir para participar en un ensayo clínico con el fármaco ziltivekimab. El Hospital General Universitario de Alicante Doctor Balmis ha incluido 4 pacientes en el estudio ARTEMIS¹⁹. Se trata de un ensayo clínico en fase III a nivel mundial que pretende valorar el potencial de este fármaco en la prevención de nuevos ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares, cuyo estudio tendrá una duración de 2 años. He comprobado la dificultad en el reclutamiento de pacientes susceptibles de tratamiento, dado que, al no estar estudiados sus efectos, la incertidumbre provoca una resistencia en los pacientes por querer implicarse. Esta observación en la práctica clínica me ha permitido comprender la diferencia entre la investigación clínica real y en curso y sus dificultades, y los hallazgos teóricos que resultan de la misma, y que pueden estar fácilmente al alcance en una revisión bibliográfica.

En definitiva, los resultados de estos estudios serán claves para confirmar o descartar que el bloqueo de la interleucina 6 sea una posible diana terapéutica para la cardiopatía isquémica.



7. CONCLUSIÓN

La mortalidad cardiovascular en fase aguda de un evento coronario no se ha visto reducida tras el tratamiento con ninguno de los cuatro fármacos estudiados, según los ensayos clínicos a gran escala CANTOS, LoDoCo, COLCOT y CIRT. Este hallazgo sugiere que, si bien la hipótesis de la inflamación es coherente, esta diana terapéutica aún no ha logrado obtener resultados prometedores a corto y largo plazo.

Con respecto a la prevención de nuevos eventos isquémicos durante la fase crónica de la enfermedad, la evidencia ha sido más esperanzadora. En el caso de los fármacos canakinumab y colchicina, ambos han demostrado reducir de forma significativa los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE). Sin embargo, anakinra y metotrexato no consiguieron estos resultados positivos.



8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ridker PM, Everett BG, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Lorenzke C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Sep 21;377(12):1119-1128. doi: 10.1056/NEJMoa1702825.
2. Bonaventura A, Moroni F, Golino M, Del Buono MG, Vecchié A, Potere N, Abbate A. IL-1 blockade in cardiovascular disease: an appraisal of the evidence across different inflammatory paradigms. *Minerva Cardiol Angiol*. 2024 Oct;72(5):477-488. doi: 10.23736/S2724-5683.23.06390-1.
3. Ridker PM, Thuren T, Zalewski A, Libby P. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J*. 2011 Oct;162(4):597-605. doi: 10.1016/j.ahj.2011.06.012.
4. Buckley LF, Abbate A. Interleukin-1 blockade in cardiovascular diseases: a clinical update. *Eur Heart J*. 2018 Jun 7;39(22):2063-2069. doi: 10.1093/eurheartj/ehy128.
5. Hettwer J, Hinterdobler J, Miritsch B, Deutsch MA, Li X, Mauersberger C, et al. Interleukin-1 β suppression dampens inflammatory leucocyte production and uptake in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2022 Oct 21;118(13):2778-2791. doi: 10.1093/cvr/cvab337.
6. Abbate A, Kontos MC, Abouzaki N, Boboli M, Buckley LF, Canada JM, et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and clinical events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 28;56(14):1126-1132.
7. Abbate A, Toldo S, Marchetti V, et al. Anakinra in Patients With Acute Myocardial Infarction Without ST-Segment Elevation: The AKITA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2020 Nov 1;5(11):1220-1228.
8. Abbate A, Trankle CR, Buckley LF, Lipinski MJ, Appleton D, Kadariya D, et al. Interleukin-1 Blockade Inhibits the Acute Inflammatory Response in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2020 Mar 3;9(5):e014941.

9. Biondi-Zoccai G, Garmendia CM, Abbate A, Giordano A, Frati G, Sciarretta S, et al. Atherothrombosis Prevention and Treatment with Anti-interleukin-1 Agents. *Curr Atheroscler Rep.* 2020 Jan 13;22(1):4.
10. Nelson K, Fuster V, Ridker PM. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Coronary Artery Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2023 Aug 15;82(7):648-660. doi: 10.1016/j.jacc.2023.05.055.
11. Sethuramalingam S, Maiti R, Hota D, Srinivasan A. Effect of Colchicine in Reducing Inflammatory Biomarkers and Cardiovascular Risk in Coronary Artery Disease: A Meta-analysis of Clinical Trials. *Am J Ther.* 2023 May 1;30(3):e197-e208. doi: 10.1097/MJT.0000000000001409.
12. Younas A, Awan Z, Khan T, Mehta S, Munir A, Raja HAA, et al. The effect of colchicine on myocardial infarction: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Probl Cardiol.* 2025 Jan;50(1):102878. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102878.
13. Shah B, Smilowitz NR, Xia Y, Feit F, Katz SD, Zhong J, et al. Major Adverse Cardiovascular Events After Colchicine Administration Before Percutaneous Coronary Intervention: Follow-Up of the Colchicine-PCI Trial. *Am J Cardiol.* 2023 Oct 1;204:26-28. doi: 10.1016/j.amjcard.2023.07.029.
14. Tardif JC, Kouz S, Waters DD, Bertrand OF, Diaz R, Maggioni AP, et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2019 Dec 26;381(26):2497-2505.
15. Nidorf SM, Follmer H, Vargas R, Currie P, Fisher H, Wang Z, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020 Dec 24;383(26):2518-2528.
16. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A, MacFadyen JG, Solomon DH, Zaharris E, et al. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med.* 2019 Feb 21;380(8):752-762.
17. Maggioni AP, Iervolino A, Andreotti F. Is it time to introduce anti-inflammatories in secondary cardiovascular prevention?: evidence from clinical trials. *Vessel Plus.* 2021;5:14.

18. Ridker PM, Devalaraja M, Baeres FMM, Engelmann MDM, Hovingh GK, Ivkovic M, et al. IL-6 inhibition with ziltivekimab in patients at high atherosclerotic risk (RESCUE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2060-2069. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00520-1.
19. ARTEMIS - Effects of Ziltivekimab Versus Placebo on Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction (ClinicalTrials.gov identifier: NCT06118281). Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). [Última actualización: 6 de octubre de 2025]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06118281?tab=table>.

