

Colchicina en prevención del ictus. ¿Es hora de cambiar nuestra práctica clínica?

Colchicine in stroke prevention. Is it time to change our clinical practice?

Sr. Editor:

La colchicina es un fármaco antiguo con varias propiedades antiinflamatorias que se utiliza tradicionalmente para el tratamiento de diversos trastornos reumáticos (por ejemplo, la gota o la enfermedad de Behçet, entre otros)¹. En concreto, impide la formación de los microtúbulos inhibiendo la función de los leucocitos, y bloquea el ensamblaje del inflammasoma NOD-like receptor P3 (NLRP3), impidiendo la liberación de la IL-1 β y la expresión de otras citosinas proinflamatorias, algunas de reconocido efecto en la enfermedad vascular cerebral, como la MMP-9^{2,3}.

El uso de colchicina sigue el camino de las estatinas en la prevención del ictus isquémico. Así, en el Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), primer ensayo prospectivo aleatorizado con una estatina, la simvastatina no solo redujo la mortalidad global (30%) y los eventos coronarios (34%), sino también los ictus (30%)⁴.

Es de destacar que todos los pacientes aleatorizados en el 4S tenían enfermedad arterial coronaria (EAC). Asimismo, la mayoría de los ensayos de prevención secundaria en EAC (4S, CARE, LIPID, GREACE y TNT) demostraron el beneficio de las estatinas en la prevención del ictus. Finalmente, en el SPARCL, primer ensayo de prevención secundaria del ictus en sujetos sin EAC, la atorvastatina mostró una reducción significativa de ictus⁵.

En ese sentido, la reducción de la inflamación con colchicina ha surgido como una opción terapéutica para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en pacientes con EAC.

Durante las últimas 3 décadas, varios estudios observacionales y aleatorizados evaluaron el impacto de la colchicina en pacientes con EAC y demostraron una reducción de los eventos isquémicos, incluida la revascularización, el infarto de miocardio y, también, el ictus o ataque isquémico transitorio (AIT)^{2,3}.

De igual forma, los pacientes que sobreviven a un ictus isquémico presentan un mayor riesgo de nuevos eventos, aproximadamente del 30% a los 5 años, en parte debido a la inflamación arterial⁶, también denominado riesgo inflamatorio residual⁷.

Así, las terapias que se dirigen específicamente al riesgo inflamatorio podrían reducir los eventos recurrentes. En el paradigmático estudio CANTOS, la inhibición de la vía del inflammasoma NOD-like receptor P3 utilizando el anticuerpo monoclonal contra la IL-1 β canakinumab redujo los eventos cardiovasculares en pacientes con proteína C ultrasensible elevada, evidenciando además una posible reducción del 30% en el riesgo de ictus⁷.

De hecho, en un estudio de cohorte multicéntrico prospectivo reciente con 10.499 pacientes con ictus isquémico o AIT, el riesgo inflamatorio residual (definido como tener c-LDL < 100 mg/dL y proteína C ultrasensible \geq 3 mg/L) se asoció con el ictus recurrente (HR 1,18; IC95% 1,00-1,40)⁸.

Una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos aleatorizados controlados reveló que la reducción de episodios cardiovasculares graves con colchicina era mayor para el ictus, con reducciones del riesgo del 62, 44 y 38%, para los ictus isquémicos, la revascularización coronaria urgente y los infarto de miocardio, respectivamente².

Recientemente, otro metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados sobre 6.630 pacientes con alto riesgo cardiovascular analizó específicamente el papel de la colchicina en la prevención del ictus. El uso de colchicina resultó en una reducción significativa del riesgo de ictus (OR 0,33; IC95% 0,15-0,70)⁹.

La colchicina no solo reduciría el crecimiento de la placa^{2,3}, sino el riesgo de aparición de fibrilación auricular¹⁰, e incluso evitaría tanto la progresión de la enfermedad vascular periférica a nivel carotídeo¹¹ como el crecimiento de los aneurismas aórticos debido a la inhibición de la degradación de la matriz extracelular¹².

Actualmente se está evaluando en varios ensayos clínicos la utilidad de la colchicina en la prevención de eventos vasculares tras un ictus o AIT. Así, el estudio CONVICE, que incluye a 3.154 pacientes con ictus no cardioembólico o AIT de alto riesgo, tiene como objetivo determinar si la adición de colchicina al tratamiento habitual produce una reducción en la recurrencia de ictus y eventos vasculares¹³.

Mientras tanto, la reciente Guía de la ESC de 2021 recomienda por primera vez el uso de terapia antiinflamatoria para la prevención secundaria de la enfermedad aterosclerótica. Recomienda considerar la colchicina en dosis bajas (0,5 mg una vez al día) en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular si otros factores de riesgo no están suficientemente controlados, o si ocurren eventos recurrentes a pesar de un tratamiento óptimo (Recomendación de clase IIb. Nivel de evidencia I)¹⁴.

Por lo tanto, la colchicina, un fármaco antiinflamatorio seguro y de uso común, que inhibe la inflamación asociada a la enfermedad vascular, abre un nuevo paradigma en la prevención del ictus isquémico aterosclerótico. Posiblemente asistiremos a un nuevo cambio en nuestra práctica clínica.

Bibliografía

1. Liantinioti G, Argyris AA, Protogerou AD, Vlachoyiannopoulos P. The role of colchicine in the treatment of autoinflammatory diseases. *Curr Pharm Des.* 2018;24:690–4.
2. 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;37:776–85.
3. Condello F, Sturla M, Reimers B, Liccardo G, Stefanini GG, Condorelli G, et al. Association between colchicine treatment and

- clinical outcomes in patients with coronary artery disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur Cardiol.* 2021;16:e39.
4. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994;344:1383–9.
 5. Castilla-Guerra L, Fernandez-Moreno MC, Leon-Jimenez D, Rico-Corral MA. Statins in ischemic stroke prevention: What have we learned in the post-SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) decade? *Curr Treat Options Neurol.* 2019;21:22.
 6. Boulanger M, Béjot Y, Rothwell PM, Touzé E. Long-term risk of myocardial infarction compared to recurrent stroke after transient ischemic attack and ischemic stroke: Systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e007267.
 7. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al., CANTOS Trial Group. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1119–31.
 8. Li J, Pan Y, Xu J, Li S, Wang M, Quan K, et al., CNSR-III Investigators. Residual inflammatory risk predicts poor prognosis in acute ischemic stroke or transient ischemic attack patients. *Stroke.* 2021;52:2827–36.
 9. Masson W, Lobo M, Molinero G, Masson G, Lavallo-Cobo A. Role of colchicine in stroke prevention: An updated meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29:104756.
 10. Varghese B, Feldman DI, Chew C, Valilis E, Blumenthal RS, Sharma G, et al. Inflammation, atrial fibrillation, and the potential role for colchicine therapy. *Heart Rhythm.* 2021;2:298–303.
 11. Yilmaz E, Akay KH. The efficacy of colchicine on carotid intima-media thickness: A prospective comparative study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30:105580.
 12. Okawa H, Yamawaki-Ogata A, Narita Y, Munakata H, Hashizume R, Usui A. P3112 The oral administration of colchicine prevents the progression of aortic aneurysm. *Eur Heart J.* 2019;40, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz745.0187>, ehz745.0187.
 13. Kelly P, Weimar C, Lemmens R, Murphy S, Purroy F, Arsovska A, et al. Colchicine for prevention of vascular inflammation in Non-CardioEmbolic stroke (CONVINCE) - Study protocol for a randomised controlled trial. *Eur Stroke J.* 2021;6:222–8, <http://dx.doi.org/10.1177/2396987320972566>.
 14. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al., ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227–337.
- L. Castilla-Guerra^{a,b,*}, M.C. Fernandez-Moreno^{b,c}, M.D. Jiménez-Hernández^{b,d} y M.Á. Rico-Corral^{a,b}
- ^a *Unidad de Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España*
^b *Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España*
^c *Servicio de Neurología, Hospital de Valme, Sevilla, España*
^d *Servicio de Neurología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España*
- * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: castillafernandez@hotmail.com (L. Castilla-Guerra).
- <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.03.001>

Influencia de la edad y la escolaridad sobre el rendimiento de la versión española del *Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen* en una cohorte de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica

Age and education effect on the performance of Spanish version of the Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen in a cohort of patients with amyotrophic lateral sclerosis

Introducción

En los últimos años ha habido una creciente evidencia de la existencia de síntomas no motores en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), como aquellos relacionados con la esfera cognitiva. Entre el 30-50% de los pacientes con ELA pueden presentar déficits cognitivos^{1,2} y aproximadamente un 15% cumplen criterios de demencia frontotemporal³. El perfil cognitivo de estos pacientes está descrito por déficits en funciones ejecutivas (sobre todo en la capacidad de fluencia),

lenguaje, cognición social y memoria verbal¹. La batería *Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen* (ECAS)⁴ es una herramienta de cribado diseñada para evaluar el rendimiento cognitivo en múltiples dominios y manifestaciones conductuales en pacientes con ELA. Actualmente existe la validación de la ECAS y la determinación de puntos de corte en población española⁵, aunque los puntos de corte ajustados de esta batería según grupos de edad y escolaridad aún no han sido publicados. Debe tenerse en cuenta el impacto de las variables sociodemográficas, ya que estas repercuten en las puntuaciones de los individuos. El objetivo de este estudio es analizar la asociación de estos factores sociodemográficos y las puntuaciones del ECAS en nuestra cohorte de pacientes con ELA.

Método

De una cohorte de pacientes con ELA (ELA probable/definida según criterios de El Escorial) de nuestro centro, se recogieron datos clínicos, sociodemográficos y se administró la batería ECAS. Para los análisis se tuvieron en cuenta la puntuación total de ECAS (ECAS-total), la puntuación ECAS-ELA específico (compuesta por los dominios cognitivos de lenguaje, fluencia y función ejecutiva), la puntuación ECAS-ELA no específico (compuesta por memoria y capacidad visoespacial) y las puntuaciones de cada dominio por separado. Se realizó un estudio de correlación (Spearman) entre la edad